N° d'enregistrement
au C. N. R. S.
A. O. 8039

THÈSE

DE

DOCTORAT D'ÉTAT ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PRÉSENTÉE

A L'UNIVERSITÉ PARIS.VI

PAR

Monsieur Alain LEBOUC

Ingénieur Chimiste E. N. S. C. R.

Licencié ès Sciences

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES

SUJET DE LA THÈSE : « HYDROXYLATION ET CHLOROHYDROXYLATION D'ALCOOLS PRIMAIRES γ-ÉTHYLÉNIQUES SYNTHÈSES ET ÉTUDES STÉRÉOCHIMIQUES »

Soutenue le 30 Janvier 1973 devant la Commission d'examen

M[r] H. NORMANT	*Président*
M[r] P. MAITTE	*Examinateurs*
M[r] S. JULIA	
M[r] O. RIOBÉ	
M[r] L. GOUIN	

IMP. OLIVRY, 9, RUE St AUBIN - ANGERS

N° d'enregistrement
au C. N. R. S.
A. O. 8039

THÈSE

DE

DOCTORAT D'ÉTAT ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PRÉSENTÉE

A L'UNIVERSITÉ PARIS.VI

PAR

Monsieur Alain LEBOUC

Ingénieur Chimiste E. N. S. C. R.

Licencié ès Sciences

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES

SUJET DE LA THÈSE : « HYDROXYLATION ET CHLOROHYDROXYLATION D'ALCOOLS PRIMAIRES μ-ÉTHYLÉNIQUES SYNTHÈSES ET ÉTUDES STÉRÉOCHIMIQUES »

Soutenue le 30 Janvier 1973 devant la Commission d'examen

Mr H. NORMANT *Président*

Mr P. MAITTE
Mr S. JULIA
Mr O. RIOBÉ
Mr L. GOUIN
} *Examinateurs*

IMP. OLIVRY, 49, RUE St AUBIN - ANGERS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

A MES GRANDS PARENTS

A MA FEMME

A PATRICIA et ISABELLE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

Ces Travaux ont été effectués au sein de l'Equipe de Recherches C.N.R.S. n° 14, dans les Laboratoires de Chimie organique de l'Université Catholique de l'Ouest.

Je tiens à exprimer à Monseigneur O. RIOBE, Directeur de Recherche au C.N.R.S., ma profonde reconnaissance pour la bienveillante attention avec laquelle il a dirigé nos recherches.

Je remercie vivement Monsieur le Professeur H. NORMANT qui m'a fait l'honneur de présider le Jury de cette Thèse.

Mes remerciements vont également à Monsieur le Professeur P. MAITTE, qui m'a toujours réservé un accueil chaleureux dans son Laboratoire, pour l'aide efficace qu'il a bien voulu m'apporter, ainsi que ses dévoués collaborateurs.

Je remercie également Monsieur S. JULIA, Directeur de Recherche au C.N.R.S., d'avoir accepté d'être le Rapporteur de cette Thèse, en même temps qu'il parrainait nos recherches auprès du C.N.R.S.

Je tiens aussi à remercier Monsieur le Professeur L. GOUIN, qui dirigea mes premiers travaux de Recherche, d'avoir bien voulu siéger dans ce Jury.

Ce travail a pu être réalisé grâce à l'aide matérielle du Centre National de la Recherche Scientifique et à celle des Services Analytiques de la Société Rhône-Poulenc. J'exprime ma profonde gratitude à Monsieur le Directeur Général du C.N.R.S. et à Monsieur le Professeur PAUL.

Je tiens à remercier également Melle M.H. HIDRIO et Mr. J. DELAUNAY pour la participation dévouée et compétente qu'ils ont apportée à ce travail.

Je ne saurais oublier tous mes camarades de Laboratoire qui trouveront ici le témoignage de ma sincère amitié.

HYDROXYLATION ET CHLOROHYDROXYLATION D'ALCOOLS PRIMAIRES γ—ETHYLENIQUES

SYNTHESES ET ETUDES STEREOCHIMIQUES

I N T R O D U C T I O N

La facilité de préparation d'alcools primaires γ-éthyléniques *trans*, permet de mettre à la disposition des organiciens, des matières premières intéressantes pour étudier les réactions d'addition et de cyclisation.

En fait, si la liaison éthylénique se prête aux réactions d'addition, la stéréochimie des dérivés obtenus reste toujours à établir, même si les réactifs utilisés ont déjà fait leurs preuves pour la sélectivité des additions *cis* ou *trans*.

L'addition de molécules symétriques permet de tirer des conclusions assez précises, mais celle de molécules dissymétriques augmente le nombre d'isomères possibles, en raison de la position réciproque des éléments introduits par le mécanisme de la saturation.

De plus, la position de l'hydroxyle primaire séparé de la liaison éthylénique ou des nouveaux groupements additionnés par une chaîne à plusieurs atomes de carbone, donne une configuration spatiale qui laisse prévoir, comme cela a été montré dans de nombreux travaux publiés, des réactions de cyclisation spontanées ou provoquées,et par la chaleur, et par le milieu acide ou basique.

Ces considérations nous ont guidés dans l'étude entreprise avec les alcools primaires γ-éthyléniques. Nous envisagerons alors plusieurs aspects de cette question, qui mettront en lumière les synthèses, les configurations spatiales, et les réactions d'hétérocyclisation.

Nous diviserons notre travail en 4 parties :

I - Hydroxylation des alcools primaires γ-éthyléniques *trans*.- Synthèse et étude stéréochimique des alcanes triols-1,4,5 obtenus.

II - Etude des produits de cyclisation des alcanes triols-1,4,5 *érythro* et *thréo* en milieu acide.

III - Chlorohydroxylation des alcools primaires γ-éthyléniques *trans*.- Synthèse et étude stéréochimique des chlorhydrines obtenues.

IV - Application de la chlorohydroxylation au méthyl-5 hexène-4 ol-1.

°

° °

PREMIERE PARTIE

H Y D R O X Y L A T I O N

DES ALCOOLS PRIMAIRES γ- ETHYLENIQUES TRANS

SYNTHESE ET ETUDE STEREOCHIMIQUE

DES ALCANES TRIOLS-1, 4, 5 OBTENUS

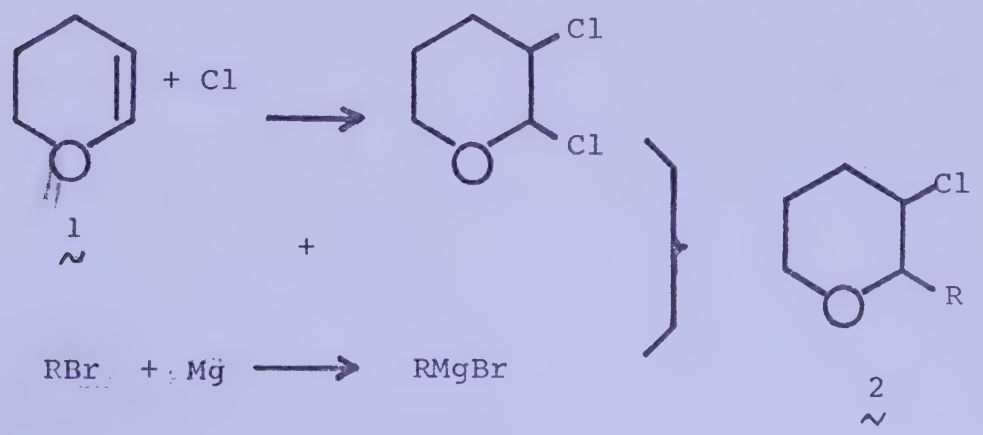
PARTIE THEORIQUE

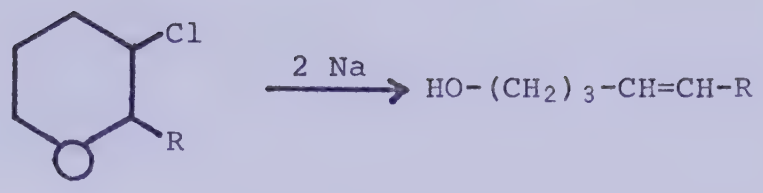
I - PREPARATION DES ALCOOLS PRIMAIRES γ-ETHYLENIQUES DE STRUCTURE TRANS.

Les alcools éthyléniques, dont les comportements sont liés aux positions réciproques de la fonction alcool et de la fonction éthylénique, appartiennent à une famille de composés bifonctionnels de physionomie chimique très particulière.

Les alcools α-éthyléniques ont été de beaucoup les plus étudiés ; les alcools primaires β-éthyléniques et γ-éthyléniques l'avaient été beaucoup moins jusqu'aux Travaux de PAUL sur le pentène-4 ol-1 (1, 2, 3) et de NORMANT (3), puis ceux de RIOBE (4) et de DUFAY (5).

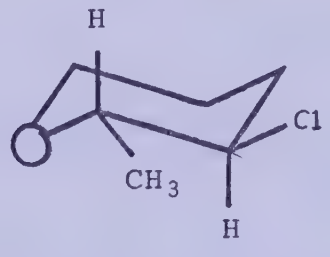
RIOBE en particulier, en soumettant les alkyl-2 chloro-3 tétrahydropyrannes 2 à l'action du sodium pulvérisé, a trouvé là une excellente méthode de préparation des alcools primaires γ-éthyléniques dont la séquence réactionnelle se résume ainsi :





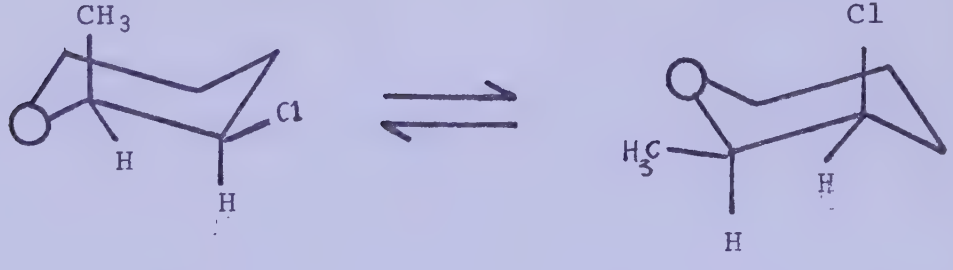
2 ~ 3 ~

Il avait d'ailleurs réussi à séparer les deux formes isomères *cis* et *trans* de 2 ~ par rectification à l'aide d'une colonne à bande tournante. L'étude de ces deux isomères a été reprise pour confirmation par MARTIN (6) qui a permis de déterminer un seul isomère *trans*



trans (e, e)

et la présence de deux conformères *cis*

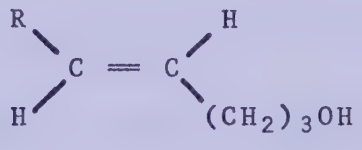


cis (a, e) *cis (e, a)*

Dans la réaction, il est inutile de séparer ces deux isomères, car ils conduisent à un unique alcool γ-éthylénique.

Ces alcools primaires ont été depuis préparés à partir des alkyl-2 bromo-3 tétrahydropyrannes, sans séparation d'isomères, par BRANDON et Coll. (7), mais les rendements sont très inférieurs à ceux obtenus avec les dérivés chlorés.

La structure *trans* des alcools primaires γ-éthyléniques a été démontrée par CROMBIE et HARPER (8) ; ils sont tous sous la forme :



comme le montre notamment la bande I.R. :

$$\nu_{CH=\ trans} = 970\ cm^{-1}$$

Nous avons préparé les alcools primaires γ-éthyléniques *trans* pour lesquels :

R = $-CH_3$	:	a
R = $-C_2H_5$	:	b
R = $-n.C_3H_7$	:	c
R = $-iso.C_3H_7$	:	d
R = $-n.C_4H_9$	:	e
R = $-C_6H_5$	:	f

Les rendements sont excellents, sauf pour R = $-iso.C_3H_7$. Nous avons tenté la réaction avec R = $-C_4H_9$ sec.

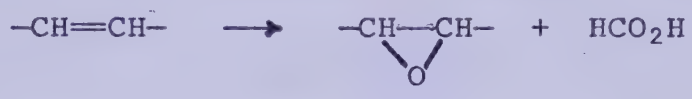
II - ETUDE DE LA REACTION D'HYDROXYLATION PAR L'EAU OXYGENEE EN MILIEU FORMIQUE.

Le mécanisme généralement admis pour l'hydroxylation d'un composé éthylénique par l'acide performique est le suivant (9) ; il se décompose en quatre temps :

- formation d'un peracide "in situ" :

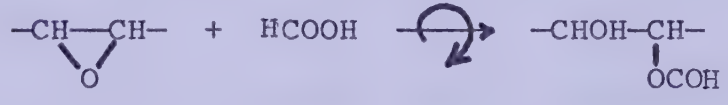
$$HCOOH + H_2O_2 \rightleftharpoons HCO_3H + H_2O$$

- formation d'un époxyde par addition d'oxygène sur le dérivé éthylénique mis en présence :



$$-CH{=}CH- \longrightarrow -CH\overset{O}{\diagdown\diagup}CH- + HCO_2H$$

- puis coupure du cycle "époxy", due à la forte acidité du milieu réactionnel :



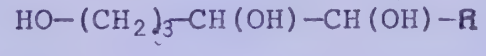
$$-CH\overset{O}{\diagdown\diagup}CH- + HCOOH \longrightarrow -CHOH-\underset{OCOH}{CH}-$$

- enfin, hydrolyse alcaline du monoester formé :

$$-CHOH-CH(OCOH)- + OH^- \longrightarrow -CHOH-CHOH- + HCOO^-$$

L'époxydation du composé éthylénique est une *cis* addition d'oxygène ; sous l'influence de l'acidité du milieu, cet époxyde s'ouvre, et l'ensemble subit alors une inversion de Walden ; le résultat global de l'opération après hydrolyse du monoester formé revient donc à une *trans* addition de 2 OH.

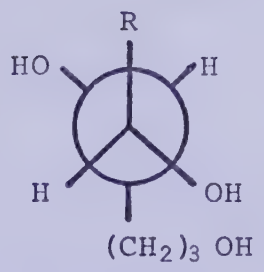
L'alcane triol-1,4,5 $\overset{4}{\sim}$



$$HO-(CH_2)_3-CH(OH)-CH(OH)-R$$

préparé, provenant d'une *trans* hydroxylation sur ce dérivé

éthylénique *trans* devra donc normalement se trouver sous forme *érythro*

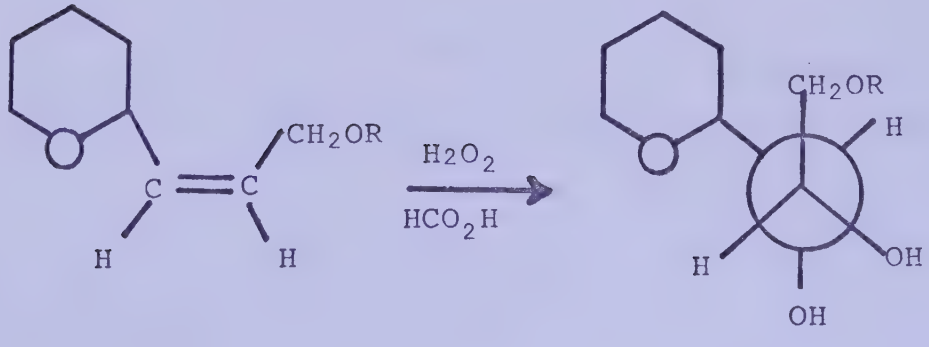


WIEMANN et GARDAN (10) en hydroxylant par l'eau oxygénée en milieu formique les alcools éthyléniques du type :

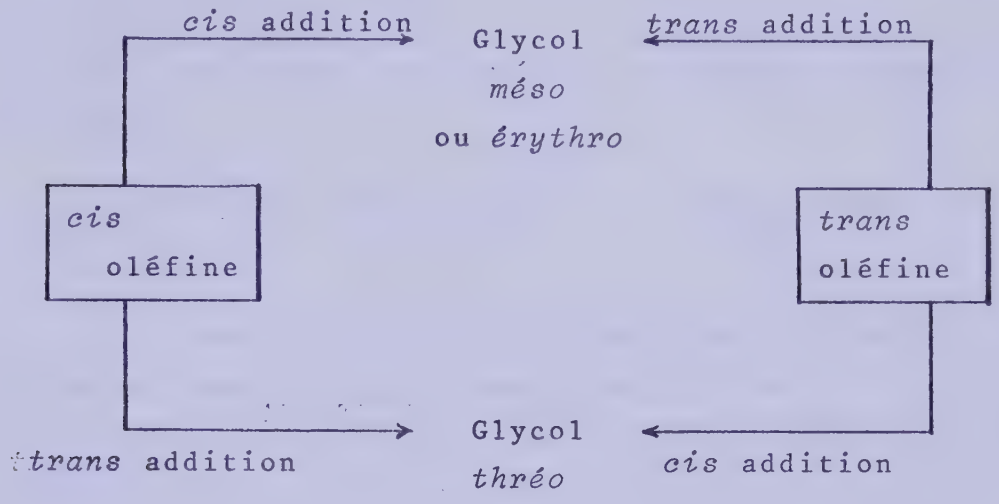
$$CH_2=CH-CHOH-R$$

ont obtenu un mélange d'isomères *thréo* et *érythro* en admettant une forme en zig-zag pour la chaîne carbonée de l'oléfine de départ.

Par contre, GOUIN, RIOBE et CHIRON (11), partant de 1'alcoxy-1 époxy-4,8 octène-2 de structure *cis*, ont obtenu 1'alcoxy-1 époxy-4,8 octane diol-2,3 de structure *thréo* :

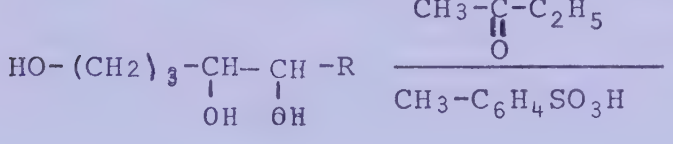


L'hydroxylation performique peut donc être ainsi schématisée :

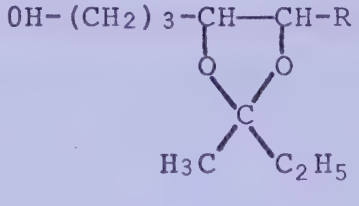


La méthode d'hydroxylation est pratiquement toujours la même ; nous avons utilisé l'eau oxygénée à 110 volumes et l'acide performique pur, mélange dans lequel nous avons introduit l'alcool γ-éthylénique ; après réaction, l'eau et l'acide sont chassés ; l'hydrolyse du monoester est réalisée par la baryte hydratée ; le triol est alors obtenu par distillation sous pression réduite ; on recueille en tête un produit de cyclisation qui doit se former au cours de la distillation sous l'action de l'acide et de la chaleur. (Rdt. 40 %).

Il fallait prouver la structure *érythro* des triols-1,4,5 ; pour cela nous les avons d'abord soumis à la réaction d'acétalisation selon la méthode classique (12)(13).

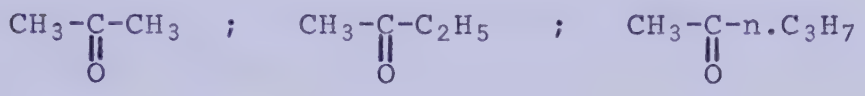


4

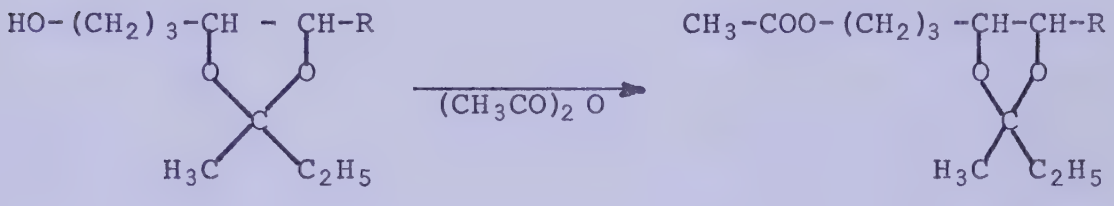


5

Dans le cas du radical R = C_2H_5, qui nous a servi de modèle en l'étudiant plus spécialement, trois acétals ont été préparés à partir de trois cétones différentes, à savoir :



Pour bloquer la fonction alcool primaire, dont la présence pouvait être gênante dans l'étude des spectres de R.M.N., nous avons préparé l'acétate-acétal du type suivant :

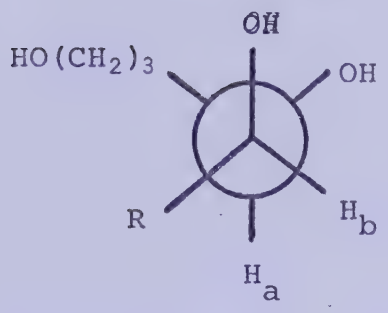


Erythro et *Thréo*

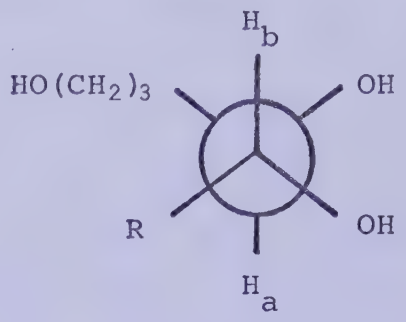
La préparation d'acétals cycliques permet de séparer les isomères *thréo* et *érythro* des diols vicinaux ; en effet, les acétals obtenus à partir de chacun de ces isomères sont très différents et séparables par distillation. VAN RISSEGHEM (13) a montré que dans tous les cas l'acétal du diol *érythro* est le moins volatil, qu'il a un indice de réfraction plus grand et une densité plus forte. Une fois les acétals obtenus, on les hydrolyse en milieu acide (14), et on réobtient le diol de départ ; si le diol de départ est unique, on le retrouve identique après hydrolyse ; c'est ce que nous avons effectivement observé.

D'autre part, divers Travaux (15, 16,17) ont prouvé que l'identification des configurations peut être déduite de l'étude en R.M.N. des acétals cycliques correspondants ; il y a correspondance parfaite du point de vue stéréochimique entre le diol et son acétal : l'acétalisation

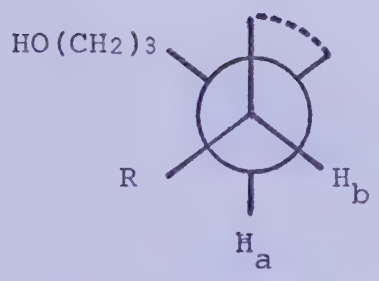
s'opère en effet avec rétention de configuration ; les acétals obtenus à partir de diols optiquement actifs sont eux-mêmes optiquement actifs ; au diol *érythro* correspond l'acétal *cis* par rapport aux protons H_a et H_b. La rétention s'observe aussi dans la réaction d'hydrolyse (16) ; dans le cas des triols-1,4,5 nous avons effectivement retrouvé le polyol de départ.



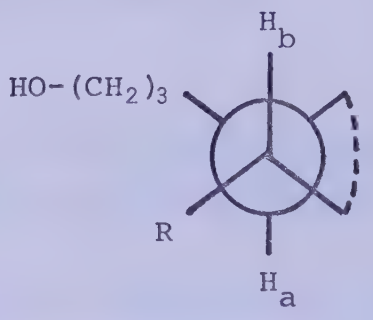
Erythro 4



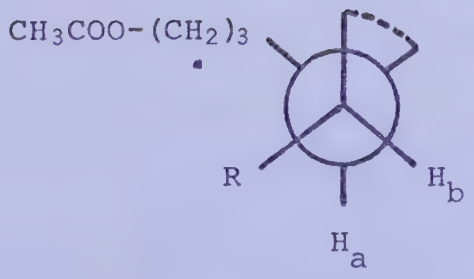
Thréo 7



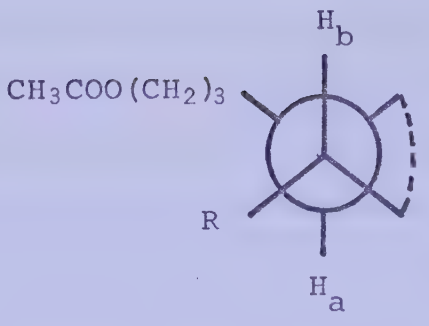
Acétal *cis* 5



Acétal *trans* 8



Acétate-Acétal *cis* 6



Acétate-Acétal *trans* 9

Ce sont les acétates acétals du type $\underset{\sim}{5}$ qui ont été analysés en R.M.N.

Les spectres de R.M.N. montrent $\delta_a \simeq 3{,}50$ ppm.

$\delta_b \simeq 3{,}95$ ppm.

On trouve donc deux signaux caractéristiques.

Nous avons pu identifier l'isomère *cis* grâce à la valeur de la constante de couplage $J_{ab} \simeq 3$ Hz (en accord avec les résultats publiés (16)(17), tandis que l'isomère *trans* fait intervenir la constante de couplage $J_{ab} \simeq 6$ Hz.(**) Les résultats de R.M.N. confirment les résultats obtenus (17) qui montrent que les acétals *trans* des diols possèdent une constante de couplage supérieure à celle des acétals *cis*. Ainsi nous montrons que l'isomère *cis* est accompagné d'un peu d'isomère *trans*, et le calcul indique qu'il y a 95 % d'isomère *cis* et 5 % environ d'isomère *trans* ; par conséquent le triol-1,4,5 $\underset{\sim}{4}$ existe lui aussi à 95 % de forme *érythro* et 5 % de forme *thréo* ; l'hydroxylation performique de l'alcool primaire γ-éthylénique *trans* $\underset{\sim}{3}$ n'est donc pas une réaction rigoureusement stéréospécifique.

III — ETUDE DE LA REACTION D'HYDROXYLATION PAR LE PERMANGANATE DE POTASSIUM EN MILIEU ALCALIN.

Les principales réactions d'hydroxylation *cis* sont réalisées par le permanganate de potassium, le tétroxyde d'osmium, ou à l'aide de l'iodo acétate d'argent selon le procédé WOODWARDS (18).

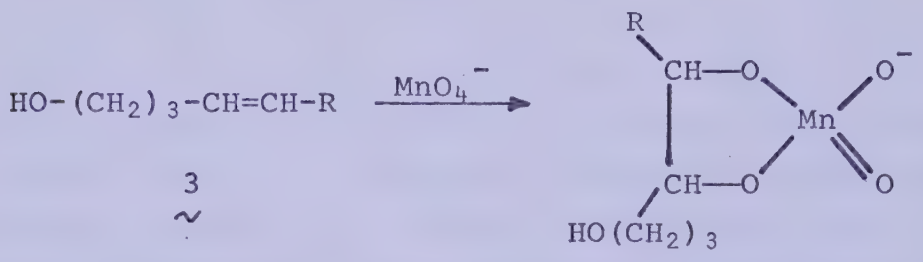
Dans l'emploi du permanganate de potassium, l'hydroxylation la meilleure est obtenue en milieu alcalin ;

(**) Les spectres de RMN ont été réalisés dans le Laboratoire du Professeur G. MARTIN à la Faculté des Sciences de Nantes, sur Varian A 60 A, opérant à la fréquence de 60 MHz, le TMS étant utilisé en référence interne ; le domaine d'erreur sur les valeurs des déplacements chimiques est de $\pm 0{,}005.10^{-6}$ et sur les constantes de couplage de ± 0,1 Hz.

on empêche ainsi une oxydation ultérieure du glycol.

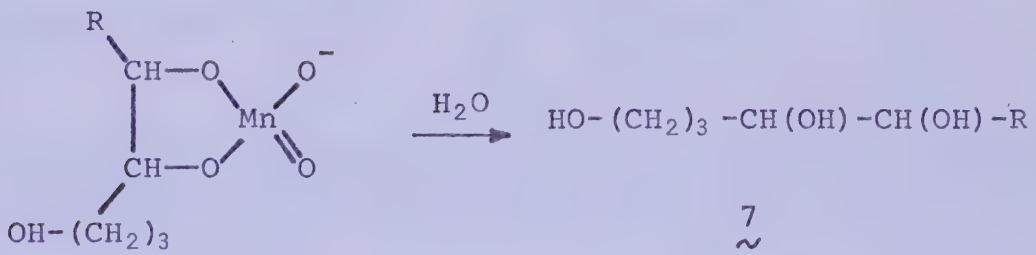
Les alcools primaires γ-éthyléniques *trans* ont été traités par une solution alcaline à 1 % de permanganate de potassium et on a pu préparer les alcanes triols-1,4,5 correspondants 7 ; il ne semble pas y avoir formation de produit de cyclisation signalé dans le cas précédent.

Le mécanisme généralement admis pour l'hydroxylation d'un composé éthylénique par le permanganate de potassium en solution alcaline à 1 %, procède par un intermédiaire cyclique qui est ensuite hydrolysé en *cis*-glycol



3

puis :

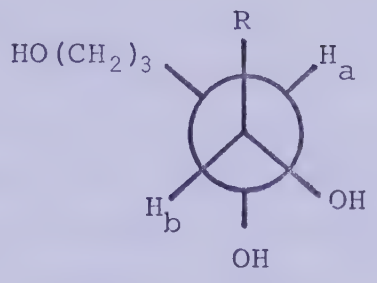


7

Les alcools utilisés pour cette réaction sont : 3a (R = CH_3) ; 3b (R = C_2H_5) ; 3c (R = n.C_3H_7) ; 3e (R = n.C_4H_9) ; et 3f (R = C_6H_5) qui donnent les triols correspondants : 7a (R = CH_3) ; 7b (R = C_2H_5) ....

Du point de vue stéréochimique, l'addition de 2 OH par cette méthode est une *cis* addition. Avec des composés éthyléniques *trans* tels que les alcools primaires γ-éthylé-

niques *trans* on doit obtenir normalement l'isomère *thréo* seul (racémique)



Nous avons vérifié cette stéréospécificité en soumettant comme précédemment les triols 7 à l'action de la méthyléthyl cétone, et, dans le cas où R = C_2H_5 7b, nous avons ajouté l'acétalisation avec l'acétone et la méthylpropyl cétone ; les acétals 8 obtenus ont été ensuite estérifiés par l'anhydride acétique et transformés en acétates acétals 9 ; l'étude R.M.N. portant sur ces derniers composés permet de conclure à la stéréospécificité rigoureuse de l'hydroxylation ; elle montre la présence d'un seul isomère : δ_{Ha} = 3,5 ppm.

$J_{a,b}$ = 6 Hz

Les acétates-acétals, les acétals, et par suite, les triols-1,4,5 sont uniquement sous forme *thréo*.

N.B.- (A).- Signalons, dans le cas de l'alcool de départ 3e (R = n.C_4H_9) la présence dans le spectre I.R. du triol, une bande assez intense vers 5,6-5,7 μ indiquant probablement un groupement CO ; la littérature indique à ce sujet la possibilité d'obtenir, à côté du diol attendu, une certaine quantité de cétol, qui peut parfois être très importante si le milieu est maintenu neutre.

C'est le cas pour l'hydroxylation de l'acide oléique (18) ; si le pH de la réaction est maintenu vers 11,5 le pourcentage en diol atteint 60 % ; si le pH baisse jusqu'à 9, le diol disparaît alors presque complètement, tandis que le pourcentage en cétol est considérablement augmenté.

Nous avons alors réalisé une nouvelle expérience en maintenant le pH aux environs de 11 ; le triol obtenu se présente pratiquement pur et la bande à 1730 cm^{-1} a alors disparu.

(B).- Notons que l'hydroxylation de $\underset{\sim}{3f}$ (R = C_6H_5) donne une réaction très complexe avec formation de "cétol". Malgré de nombreux essais où nous avons fait varier les conditions opératoires (pH, solvant), nous avons obtenu un mélange de composés inséparables.

En résumé, le réaction d'hydroxylation sur les alcools primaires γ-éthyléniques *trans* conduit :

- à des alcanes triols-1,4,5, constitués par :
  95 % de forme *érythro*
  et 5 % de forme *thréo*

si l'on emploie l'acide performique ;

et - à des alcanes triols-1,4,5 uniquement sous forme *thréo* si l'on utilise le permanganate de potassium à 1 % (milieu alcalin).

PARTIE EXPERIMENTALE

I - PREPARATION DES ALCOOLS PRIMAIRES γ-ETHYLENIQUES TRANS 3

La technique est bien connue : c'est celle décrite par RIOBE (4) ; les résultats trouvés sont en accord avec ceux décrits, et tous les alcools γ-éthyléniques synthétisés possèdent une bande $\nu_{C=C}$ = 970 cm^{-1} comme l'avaient montré CROMBIE et HARPER (8) ; signalons que seule cette bande *trans* apparaît, alors que la bande éthylénique qui devrait se situer vers 1600 cm^{-1} est imperceptible.

De nombreux essais ont été tentés en vue de préparer de nouveaux alcools γ-éthyléniques du type 3 , en particulier ceux pour lesquels : R = iso-C_3H_7 , sec.C_4H_9 , ter.C_4H_9

- R = iso-C_3H_7 .

La préparation du magnésien iso.C_3H_7 MgBr est très délicate et les rendements sont assez mauvais ; nous avons toutefois réussi à améliorer sensiblement la réaction, surtout à obtenir le dérivé chloré beaucoup plus propre, en réalisant la synthèse dans le tétrahydrofuranne à température assez peu élevée.

Le mélange des isomères *cis-trans*

est recueilli : $75° < Eb_{25} \leqslant 110°$.

Deux paliers principaux sont observés lors de cette distillation : $Eb_{24} = 73°$

$Eb'_{24} = 93°$

La préparation de l'alcool γ-éthylénique correspondant 3d (iso octénol) a été tentée ; la réaction est très lente à démarrer ; après traitement habituel, on recueille par distillation :

$Eb_{25} \# 95°$; $n_D^{20} = 1,4560$; Rdt : 25 %

I.R. : $\nu_{OH} = 3400\ cm^{-1}$; $\nu_{CH= \textit{trans}} = 970\ cm^{-1}$

— R = sec. C_4H_9.

On prépare tout d'abord le bromure de butyle secondaire selon la méthode classique. Puis on élabore le magnésien dans le tétrahydrofuranne comme précédemment. Après chauffage, destruction, extraction et séchage il distille :

- $Eb_{18} < 50°$ portion comprenant de l'alcool butylique et du β-monochlorure

- $70° < Eb_{18} < 95°$

Par rectification de la seconde portion on peut séparer deux fractions :

$Eb_{18} = 76°-77°$; $d_4^{20} = 0,957$; $n_D^{20} = 1,4400$

R.M. calc. = 48,07

R.M. tr. = 48,46

Eb_{18} = 91°-92° ; d_4^{20} = 0,972 ; n_D^{20} = 1,4445

R.M. calc. = 48,07

R.M. tr. = 48,15

Les spectres I.R. de ces deux produits sont identiques et présentent vers 6,02μ une faible bande qui pourrait être due à la présence d'un peu de dérivé dihydropyrannique. Ces deux composés pourraient être les deux isomères *cis-trans* du sec.butyl-2 chloro-3 tétrahydropyranne. En effet, le composé de point d'ébullition le moins élevé possédant une densité et un indice de réfraction plus faibles pourrait être le *trans*. Toutefois nous ne saurions l'affirmer, car les résultats d'analyse ne sont pas très satisfaisants.

Nous avons ensuite tenté quelques réactions de coupure par le sodium ; on obtient un alcool γ-éthylénique (odeur semblable à ceux de la série) comme le montre le spectre I.R., avec toutefois absence de la bande à 970 cm^{-1}. Les rendements sont très faibles.

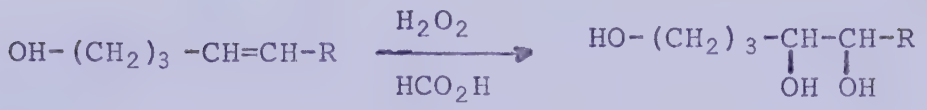
Eb_{15} = 65° ; d_4^{20} = 0,909 ; n_D^{20} = 1,4436.

— R = ter.C_4H_9·

On prépare d'abord ter.C_4H_9Br.

La préparation du dérivé chloré s'est révélée à chaque fois impossible. D'une part, le magnésien est très difficile à préparer et d'autre part nous avons toujours une décomposition totale du produit lors de la distillation.

II - HYDROXYLATION PAR L'EAU OXYGENEE



3 ~ 4 ~ 95 % *érythro* 5 % *thréo*

Dans un ballon bitubulé de deux litres muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant ascendant efficace, d'une ampoule à brome et d'un thermomètre, on introduit M/2 d'alcool éthylénique 3 ~ , puis 150 cm^3 d'acide formique, et 150 cm^3 d'eau oxygénée à 110 volumes ; le chauffage signalé par certains auteurs (10)(11) n'est souvent pas nécessaire ; au bout de 5 minutes, le milieu réactionnel s'échauffe, et dès que la température atteint 80° on arrête l'agitation ; quand l'ensemble devient homogène et que de petites bulles commencent à se dégager, alors on plonge rapidement le ballon dans un bain glacé afin de modérer la violente réaction qui se déclenche ; on laisse le milieu se stabiliser tout en maintenant l'agitation pendant 20 minutes, à température ambiante ; s'il est nécessaire, on recommence alors le refroidissement etc... Le mélange est ensuite agité 2 heures en chauffant modérément. Puis l'eau et l'acide sont distillés sous pression réduite ; on ajoute 125 g. de baryte hydratée et un peu d'eau ; après 10 heures de reflux au bain-marie, le précipité est filtré et lavé à l'alcool ; le filtrat est distillé, puis rectifié sous pression réduite ; après séparation d'un produit de cyclisation passant en tête, l'alcane triol 4 ~ est recueilli. Les rendements sont faibles. (TABLEAU I).

III - REACTION D'ACETALISATION

Comme nous l'avons signalé dans la partie théorique, dans le cas de $\underset{\sim}{4b}$ ($R = C_2H_5$) que nous avons plus spécialement étudié, trois types d'acétals cycliques ont été préparés, avec :
- la méthyl-éthyl cétone
- la diméthyl cétone
- le méthyl-propyl cétone.

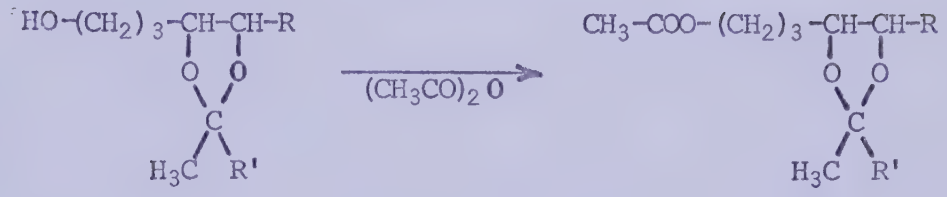
Pour les autres triols, nous n'avons préparé que les acétals à partir de la méthyl-éthyl cétone.

Mode opératoire pour l'acétalisation par la méthyl-éthyl cétone.

Dans un ballon de 250 cm^3, équipé d'un séparateur de Dean et Stark, on introduit :
- M/4 du triol
- Un excès de méthyl éthyl cétone (1 M) dans le benzène (solvant : éther de pétrole ou benzène).
- 1 g d'acide paratoluène sulfonique.

Le mélange est chauffé à reflux que l'on maintient 1/2 heure après l'élimination de la quantité théorique d'eau ; après refroidissement, le mélange est lavé avec une solution saturée de carbonate de sodium et séché sur Na_2SO_4; le solvant est chassé et le produit rectifié. (TABLEAU II et TABLEAU III).

IV - PREPARATION DES ACETATES ACETALS 6



5 6

Mode opératoire.

Dans un ballon à distiller de 25 cm^3 , légèrement incliné, muni d'un réfrigérant, et dont on a obstrué la tubulure latérale, on introduit 1/20 de mole d'acétal 5 et 1/10 de mole d'anhydride acétique ; on laisse à reflux très doux pendant 3 heures ; le produit est alors distillé directement, avec le même ballon. Les rendements sont quantitatifs. (TABLEAU IV et TABLEAU V).

V - PREPARATION DES TRIACETATES DES TRIOLS-1,4,5.

Ils sont préparés selon le procédé identique à celui utilisé dans la préparation des acétates acétals 6 à partir de l'anhydride acétique :

(TABLEAU VI)

Ce sont tous des produits assez visqueux, légèrement jaune pâle ; en I.R., ils présentent tous la bande $\nu_{C=O}$ = 1735 cm^{-1}

VI - PREPARATION DES TRIPHENYL-URETHANES DES TRIOLS-1,4,5 $\underset{\sim}{4}$

Dans un tube de verre on introduit M/1000 du triol $\underset{\sim}{4}$ et 3M/1000 d'isocyanate de phényl ; on ferme le tube et on porte au bain-marie pendant 7 à 8 heures ; il cristallise alors un produit blanc que l'on recristallise dans l'alcool. Pour R = C_2H_5 $\underset{\sim}{4b}$ on obtient un triester de formule $C_{28}H_{31}N_3O_6$; F = 175°

Analyse : Calc. C % 66,5 ; H % 6,15 ; N % 8,3
Tr. 66,5 ; 6,15 ; 8,1

(°°)-Hydrolyse des 3 acétals de l'heptane-triol-1,4,5

Elle est réalisée par une solution normale d'acide chlorhydrique. Après décantation, extraction à l'éther et séchage sur Na_2SO_4 on recueille par distillation l'alcane triol-1,4,5 identique à $\underset{\sim}{4}$. $Eb_{18} \simeq 190°$

o

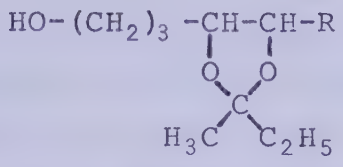
o o

TABLEAU I - TRIOLS-1,4,5 4 ~

$HO-(CH_2)_3-CHOH-CHOH-R$

R	Formules	Eb/mm	d_4^{20}	n_D^{20}	C % Calc.	C % Tr.	H % Calc.	H % Tr.	Rdt.
CH_3 4a ~	$C_6H_{14}O_3$	194°/25	1,105	1,4744	53,70	52,70	10,4	10,4	26 %
C_2H_5 4b ~	$C_7H_{16}O_3$	187°/20	1,082	1,4728	56,75	56,1	10,81	10,8	20 %
$n.C_3H_7$ 4c ~	$C_8H_{18}O_3$	186°/13 F = 62°	—	—	59,25	59,25	11,11	10,7	20 %
$n.C_4H_9$ 4e ~	$C_9H_{20}O_3$	205°/20 F = 73°	—	—	61,36	62	11,36	11,1	20 %
C_6H_5 4f ~	$C_{11}H_{16}O_3$	155°/20	—	—	67,34	66,8	8,16	8,05	15 %

TABLEAU II - ACETALS DES TRIOLS-1,4,5 $\underset{\sim}{5}$



réalisés à partir de la méthyl éthyl cétone

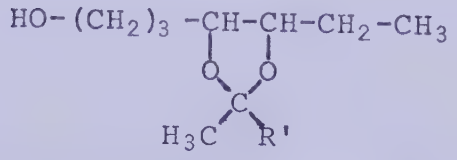
R	$\underset{\sim}{5a}$ CH_3	$\underset{\sim}{5b}$ C_2H_5	$\underset{\sim}{5c}$ $n.C_3H_7$	$\underset{\sim}{5e}$ $n.C_4H_9$	$\underset{\sim}{5f}$ $-C_6H_5$
Formules	$C_{10}H_{20}O_3$	$C_{11}H_{22}O_3$	$C_{12}H_{24}O_3$	$C_{13}H_{26}O_3$	$C_{15}H_{22}O_3$
Eb/mm.	144°/24	129°/10	145°/12	165°/35	148°/19
d_4^{20}	0,993	0,985	0,973	0,964	1,082
n_D^{20}	1,4469	1,4498	1,4502	1,4534	1,5318
R.M. Calc.	50,99	55,41	59,69	65,04	71,13
R.M. Tr.	50,56	55,07	60,23	64,54	71,54
C % Calc.	63,83	65,34	66,66	67,82	72,00
C % Tr.	62,00	65,10	66,00	67,50	76,40
H % Calc.	10,64	10,89	11,11	11,30	8,80
H % Tr.	10,50	10,60	10,80	10,65	8,80

En I.R., ces acétals présentent des spectres identiques : $\nu_{OH} = 3350\ cm^{-1}$

$\nu_{C-O-C} = 1060\ cm^{-1}$

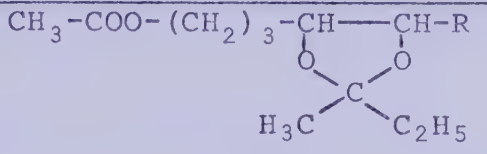
TABLEAU III - ACETALS RELATIFS A L'HEPTANETRIOL-1,4,5 *ERYTHRO*

réalisés à partir de la diméthylcétone et de la propylméthylcétone.



R'	CH_3	$n.C_3H_7$
Rdt.	54 %	79 %
Formules	$C_{10}H_{20}O_3$	$C_{12}H_{24}O_3$
$Eb_{mm.}$	127°/11	141°/12
d_4^{20}	0,989	0,971
n_D^{20}	1,4468	1,4503
R.M. Calc.	50,81	59,79
R.M. Tr.	50,77	60,22
C % Calc.	63,83	66,67
C % Tr.	63,20	66,20
H % Calc.	10,64	11,11
H % Tr.	10,50	11,11

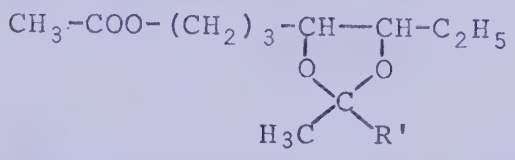
TABLEAU IV - ACETATES ACETALS DES TRIOLS-1,4,5 $\underset{\sim}{6}$ ($R' = C_2H_5$)



R'	$\underset{\sim}{6a}$ CH_3	$\underset{\sim}{6b}$ C_2H_5	$\underset{\sim}{6c}$ $n.C_3H_7$	$\underset{\sim}{6e}$ $n.C_4H_9$	$\underset{\sim}{6f}$ $-C_6H_5$
Formules	$C_{12}H_{22}O_4$	$C_{13}H_{24}O_4$	$C_{14}H_{26}O_4$	$C_{15}H_{28}O_4$	$C_{17}H_{24}O_4$
Eb/mm	$^{148°}/_{24}$	$^{138°}/_{14}$	$^{146°}/_{16}$	$^{173°}/_{24}$	$^{178°}/_{25}$
d_4^{20}	1,013	0,997	0,983	0,994	1,075
n_D^{20}	1,4387	1,4420	1,4413	1,4375	1,5012
R.M. Calc.	60,23	55,41	69,59	79,04	79,85
R.M. Tr.	59,71	55,07	69,36	78,85	80,07
C % Calc.	62,60	63,93	65,11	66,17	69,86
C % Tr.	62,20	63,75	63,50	62,40	70
H % Calc.	9,56	9,84	10,07	10,29	8,21
H % Tr.	9,40	9,80	10,10	9,30	7,70

En I.R., ils présentent tous la bande acétate : 1730 cm^{-1} = $\nu_{C=O}$ et la bande vers 1050 cm^{-1} = ν_{C-O-C}.

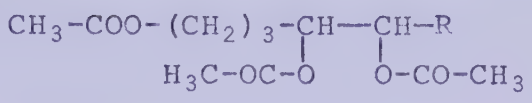
TABLEAU V - ACETATES ACETALS DE L'HEPTANETRIOL-1,4,5 (R = C_2H_5)



R'	CH_3	$n.C_3H_7$
Formules	$C_{12}H_{22}O_4$	$C_{14}H_{26}O_4$
Eb_{mm}	$130°/_{12}$	$146°/_{12}$
d_4^{20}	0,998	0,983
n_D^{20}	1,4366	1,4418
R.M. Calc.	60,36	69,60
R.M. Tr.	60,35	69,41

Les analyses sont correctes.

TABLEAU VI - TRIACETATES DES TRIOLS-1,4,5



R		CH_3	C_2H_5	$n.C_3H_7$	$n.C_4H_9$	C_6H_5
Formules		$C_{12}H_{20}O_6$	$C_{13}H_{22}O_6$	$C_{14}H_{24}O_6$	$C_{15}H_{26}O_6$	$C_{17}H_{22}O_6$
$Eb_{/mm}$		$178°/_{26}$	$176°/_{17}$	$166°/_{15}$	$195°/_{23}$	$200°/_{19}$
d_4^{20}		1,063	1,062	1,055	0,964	1,131
n_D^{20}		1,4354	1,4380	1,4385	1,4534	1,4933
R.M.	Calc.	62,60	67,20	71,85	77,06	82,07
	Tr.	63,80	67,55	71,77	76,47	82,68
C %	Calc.	55,38	56,93	58,33	59,6	63,35
	Tr.	55,6	57,50	58,30	60,4	65,40
H %	Calc.	7,69	8,03	8,34	8,61	6,83
	Tr.	7,7	8,0	8,7	8,5	10,6

VII - HYDROXYLATION DES ALCOOLS PRIMAIRES α-ETHYLENIQUES *TRANS* par le permanganate de potassium en solution alcaline à 1 %.

Cette hydroxylation stéréospécifique conduit au triol-1,4,5 *thréo* 7.

Dans un ballon de 10 litres muni d'un agitateur mécanique et d'une ampoule à brome, on introduit M/6 d'alcool éthylénique et 500 cm^3 de soude à 20 %, puis on verse assez rapidement, en refroidissant légèrement à l'aide d'un bain d'eau glacée, 2,6 litres de permanganate de potassium à 1 % ; on laisse reposer pendant 1 heure environ ; le précipité de MnO_2 formé est filtré, puis l'eau est chassée par distillation. On neutralise, en suivant au pHmètre, la solution obtenue par de l'acide chlorhydrique 2N. On reprend la masse à l'alcool, filtre sur Büchner pour éliminer KCl, et on distille sous pression réduite.

Les constantes des dérivés obtenus sont consignées dans le TABLEAU VII.

N.B.- Dans le cas où R = $-C_6H_5$ 7f, 7 opérations ont été effectuées, mais ne nous ont pas donné de résultats satisfaisants ; on obtient à chaque fois un produit visqueux, très brun, passant vers 210-220° sous 20 mm., mais dont le spectre I.R. présente une bande CO assez intense (malgré la technique signalée précédemment). De plus, nous avons réussi à préparer la dinitro-2,4 phénylhydrazone de ce composé, fondant vers vers 180° ; il semblerait donc que l'on obtienne non un triol mais un cétol ; un ultime essai a été tenté en utilisant l'alcool éthylique comme solvant, mais il n'a rien donné de plus positif.

TABLEAU VII - ALCANES TRIOLS-1,4,5 *THREO* 7 ~

$HO(CH_2)_3$ -CHOH-CHOH-R

R	7a ~ CH_3	7b ~ C_2H_5	7c ~ $n.C_3H_7$	7e ~ $n.C_4H_9$
Formules	$C_6H_{14}O_3$	$C_7H_{16}O_3$	$C_8H_{18}O_3$	$C_9H_{20}O_3$
Rdt.	60 %	62 %	67 %	22 %
Eb/mm	189°/20	186°/20	167°/10	193°/20
d_4^{20}	1,105	1,070	1,051	1,012
n_D^{20}	1,4747	1,4733	1,4702	1,4698
R.M. Calc.	34,48	39,10	43,71	48,34
R.M. Tr.	34,12	38,81	43,05	48,40
C % Calc.	53,74	56,75	59,25	61,36
C % Tr.	52,8	55,5	59,6	60,38
H % Calc.	10,45	10,81	11,11	11,36
H % Tr.	10,2	10,4	10,9	11,20

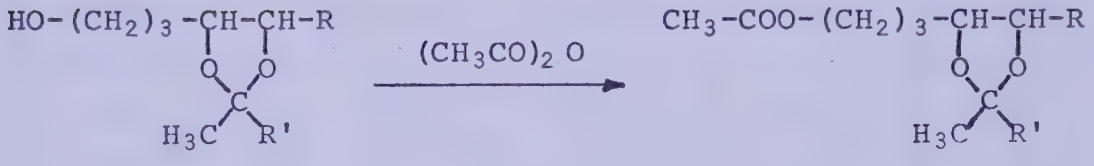
Ces produits possèdent des spectres identiques en I.R., où l'on remarque surtout la bande vers 3400 cm^{-1} ν_{OH}.

VIII - PREPARATION DES ACETALS DES ALCANES TRIOLS-1,4,5 8

La technique employée est la même que celle que nous avons déjà décrite. (TABLEAU VIII et TABLEAU IX)

IX - PREPARATION DES ACETATES ACETALS DES ALCANES TRIOLS-1,4,5 *THREO* 9

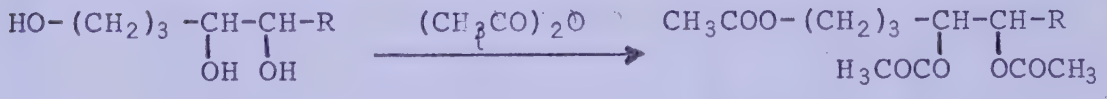
La technique est la même que celle évoquée plus haut.



8 9

(Voir TABLEAU X et TABLEAU XI)

X - PREPARATION DES TRIACETATES DES TRIOLS-1,4,5 *THREO* 8



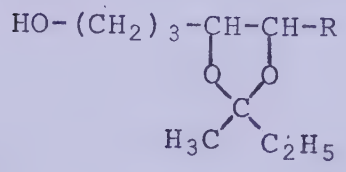
Les constantes des produits obtenus sont consignées dans le TABLEAU XII.

XI - Comme dans le cas du triol-1,4,5 4b nous avons préparé la triphényluréthane correspondant au triol-1,4,5 *thréo* 7b. - On obtient un composé cristallisé fondant vers 65°.

$C_{28}H_{31}O_6N_3$:

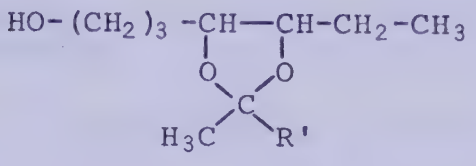
Analyse :						
Calc.	C %	66,5	H %	6,15	N %	8,3
Tr.		66,1		6,15		8,1

TABLEAU VIII - ACETALS DES ALCANES TRIOLS-1,4,5 *THREO* 8 ~



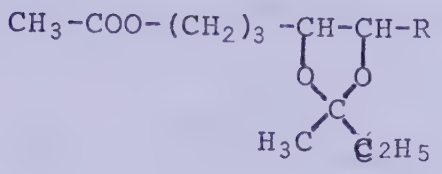
R	8a ~ CH_3	8b ~ C_2H_5	8c ~ $n.C_3H_7$	8e ~ $n.C_4H_9$
Formules	$C_{10}H_{20}O_3$	$C_{11}H_{22}O_3$	$C_{12}H_{22}O_3$	$C_{13}H_{26}O_3$
Eb/mm	129°/13	149°/35	148°/13	165°/30
d_4^{20} =	0,982	0,970	0,963	0,954 --
n_D^{20}	1,4433	1,4428	1,4462	1,4499
R.M. Calc.	50,99	55,41	60,23	65,04
R.M. Tr.	50,56	55,29	59,69	64,79
C Calc.	63,83	65,34	66,66	67,82
C Tr.	62,5	63	66	68,7
H Calc.	10,64	10,89	11,11	11,30
H Tr.	10,1	10,6	10,9	11,2

TABLEAU IX - ACETALS DE L'HEPTANETRIOL-1,4,5 *THREO* ($R = C_2H_5$) 8b



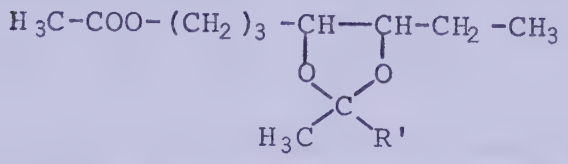
R'	CH_3	$n.C_3H_7$
Rdt.	56 %	96 %
Formules	$C_{10}H_{20}O_3$	$C_{12}H_{24}O_3$
Eb_{mm}	$132°/_{22}$	$155°/_{27}$
d_4^{20}	0,978	0,957
n_D^{20}	1,4412	1,4437
R.M. Calc.	50,81	59,79
R.M. Tr.	50,78	60,03

TABLEAU X - ACETATES ACETALS 9



R	CH_3 9a	C_2H_5 9b	n.C_3H_7 9c	n.C_4H_9 9e
Formules	$C_{12}H_{22}O_4$	$C_{13}H_{24}O_4$	$C_{14}H_{26}O_4$	$C_{15}H_{28}O_4$
Eb mm	120°/9	148°/23	149°/11	169°/24
d_4^{20}	0,992	0,984	0,974	0,966
n_D^{20}	1,4344	1,4347	1,4374	1,4389
R.M. Calc.	60,23	64,97	69,59	79,04
R.M. Tr.	60,55	64,69	69,59	80,05
C % Calc.	62,60	63,93	65,11	66,17
C % Tr.	62,4	63,5	65,6	65,6
H % Calc.	9,56	9,84	10,07	10,29
H % Tr.	11,3	9,85	9,9	9,7

TABLEAU XI - ACETATES ACETALS DE L'HEPTANETRIOL-1,4,5 *THREO* ($R=C_2H_5$) 9b



R'	CH_3	$n.C_3H_7$
Formules	$C_{12}H_{22}O_4$	$C_{14}H_{26}O_4$
$Eb/_{mm}$	$138°/_{24}$	$163°/_{32}$
d_4^{20}	0,987	0,974
n_D^{20}	1,4330	1,4364
R.M. Calc.	60,36	69,60
R.M. Tr.	60,53	69,98

TABLEAU XII - TRIACETATES DES TRIOLS-1,4,5

$H_3C-COO-(CH_2)_3-CH(OCOCH_3)-CH(OCOCH_3)-R$.

R		CH_3	C_2H_5	$n.C_3H_7$	$n.C_4H_9$
Formules		$C_{12}H_{20}O_6$	$C_{13}H_{22}O_6$	$C_{14}H_{24}O_6$	$C_{15}H_{26}O_6$
$Eb/_{mm}$		$175°/_{25}$	$187°/_{27}$	$187°/_{25}$	$180°/_{18}$
d_4^{20}		1,098	1,082	1,065	1,028
n_D^{20}		1,4386	1,4390	1,4397	1,4411
R.M.	Calc.	62,6	67,20	71,85	76,43
	Tr.	60,20	66,60	71,16	77,40
C %	Calc.	55,38	56,93	58,33	59,60
	Tr.	55,5	57,2	57,6	60,3
H %	Calc.	7,69	8,03	8,34	8,61
	Tr	7,7	7,8	8,25	8,5

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DES PRODUITS DE CYCLISATION DES ALCANES TRIOLS-1,4,5 ERYTHRO ET THREO EN MILIEU ACIDE

PARTIE THEORIQUE

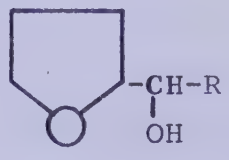
Nous avons signalé précédemment que, dans la réaction d'hydroxylation d'un alcool primaire γ-éthylénique *trans* par l'acide performique, nous séparions, à côté du triol-1,4,5 obtenu avec un très faible rendement, un produit à point d'ébullition très inférieur dans une proportion de 45 %. Nous pensions alors à la présence d'un dérivé de cyclisation entre l'hydroxyle primaire et l'un des deux hydroxyles 4 ou 5, le milieu acide et la chaleur favorisant cette cyclisation.

Par contre, nous ne constations pas la présence de ce produit de cyclisation dans l'hydroxylation de ce même alcool γ-éthylénique *trans* par le permanganate de potassium en solution à 1 %, car cette réaction s'effectue en milieu alcalin.

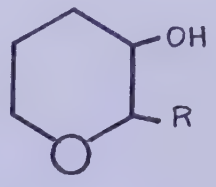
Nous pouvons donc affirmer que la cyclisation acide du triol *érythro* donne facilement le produit que nous avons séparé. Il nous restait à effectuer la cyclisation du triol *thréo* en vue d'obtenir son ou ses dérivés de cyclisation et de les comparer au premier. Cette réaction classique a été effectuée par l'acide sulfurique concentré et par l'acide phosphorique.

La différence de stéréochimie des triols *érythro* et *thréo* obtenus par les deux méthodes d'hydroxylation envisagées implique sans doute la production de stéréoisomères dans les produits de cyclisation de ces deux triols. C'est ce que nous nous sommes efforcés de démontrer en effectuant une cyclisation en milieu acide qui peut conduire :

- soit à un dérivé du type furannique :



- soit à un dérivé du type pyrannique :



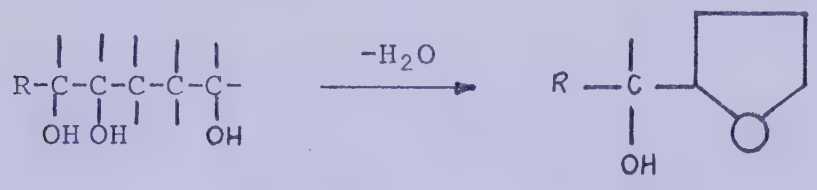
La formation d'un cétol n'est pas exclue, mais notre but étant surtout l'étude des produits de cyclisation proprement dits, nous avons éliminé les produits secondaires qui sont en quantité infime, pour obtenir un produit très pur.

Rappelons que dans le cas du pentane triol

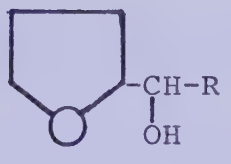
$$HO-CH_2-\underset{\underset{OH}{|}}{CH}-(CH_2)_3-OH$$

Le cycle qui se forme de préférence est le cycle tétrahydrofurannique (19) ; de plus, PAUL (20) a obtenu, lors de la préparation du penténol à partir du pentane triol, une certaine quantité d'alcool tétrahydrofurfurylique, ce qui tend à prouver que la cyclisation se fait en 1-4 sous l'influence de la chaleur et de l'acidité du milieu. Effectivement, dans de très nombreux travaux, les triols ont servi de point de départ pour la préparation de nombreux dérivés de la série "furannique", notamment d'alcools résultant de la cyclodéshydratation de ces triols (21, 22) ;

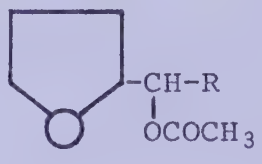
la cyclisation se fait presque exclusivement entre les deux hydroxyles placés en position 1 et 4.



Dans notre étude, les produits de cyclisation et leurs acétates seraient les suivants :



10



11

Le produit provenant de la cyclisation du triol *érythro* sera désigné par 10E, et celui venant de la cyclisation du triol *thréo* par 10T. (*)

Notre étude générale a plus spécialement porté sur les heptane triols-1,4,5 ($R = C_2H_5$), dont la cyclisation conduit à des époxy-1,4 heptanols-5 (α-éthyl tétrafuryl-carbinols) 10bE et 10bT, et ensuite à leurs acétates 11bE et 11bT.

Après étude détaillée des spectres I.R., de R.M.N. et la chromatographie en phase vapeur, effectués sur ces produits, nous avons étendu les résultats aux α-alkyltétrahydrofurylcarbinols pour lesquels on a :

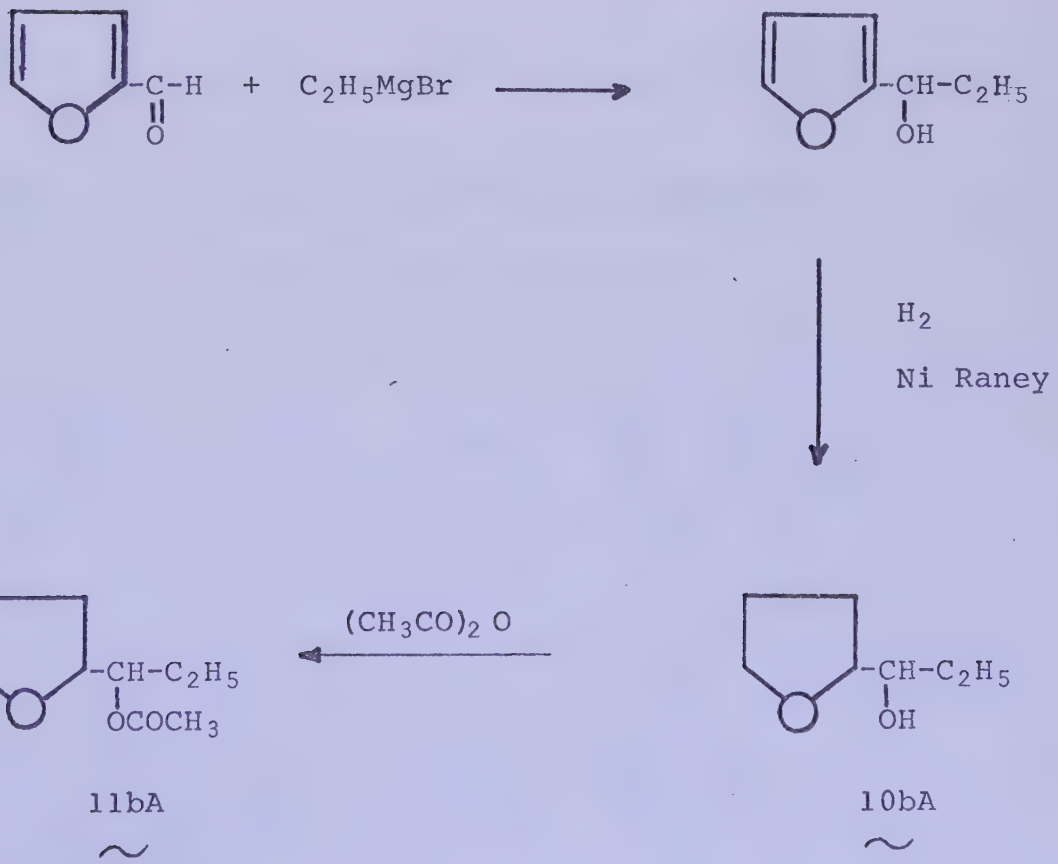
$R = CH_3$	10aE	et 11aE
$R = n.C_3H_7$	10cE	et 11cE
$R = n.C_4H_9$	10dE	et 11dE

(*)- Devant la difficulté de numéroter tous les produits décrits dans cette 2ème partie, nous avons joint un tableau mobile indiquant les points de repère pour tous ces dérivés.; E et T sont apparentés aux dénominations *érythro* et *thréo*.

Puisque dans ces alcools l'isomèrie *érythro-thréo* est possible, notre étude s'efforcera de déterminer la structure exacte de ces isomères.

Afin de vérifier exactement la structure et de déterminer la configuration des produits de cyclisation de nos triols-1,4,5 4 et 7 , nous avons comparé leurs constantes et celles de leurs acétates, avec celles de produits supposés identiques et préparés selon trois schémas réactionnels différents :

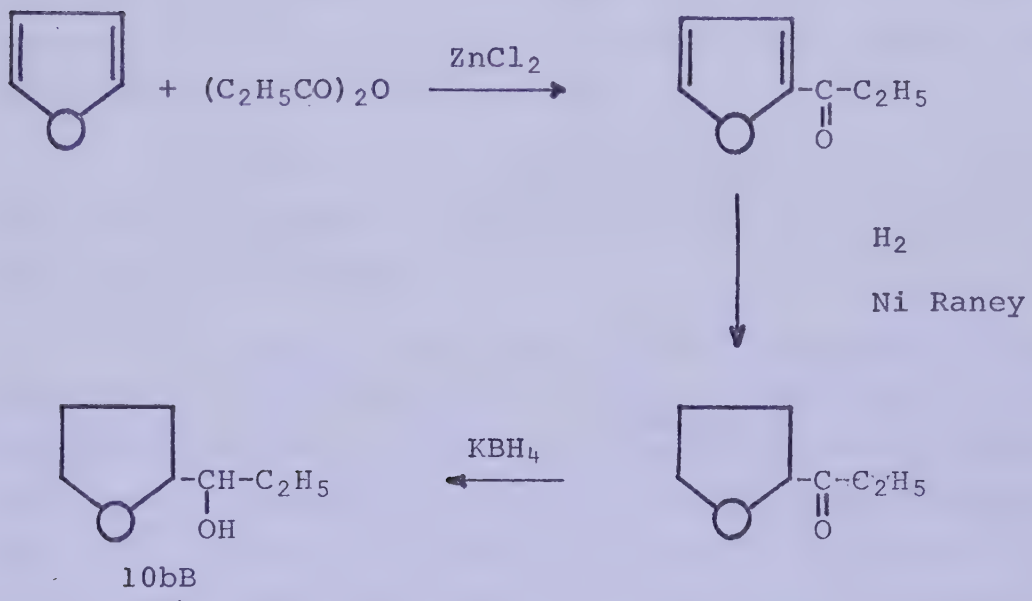
SCHEMA A - ACTION du BROMURE d'ETHYLMAGNESIUM sur le FURFURAL suivie de l'hydrogénation catalytique :



11bA

10bA

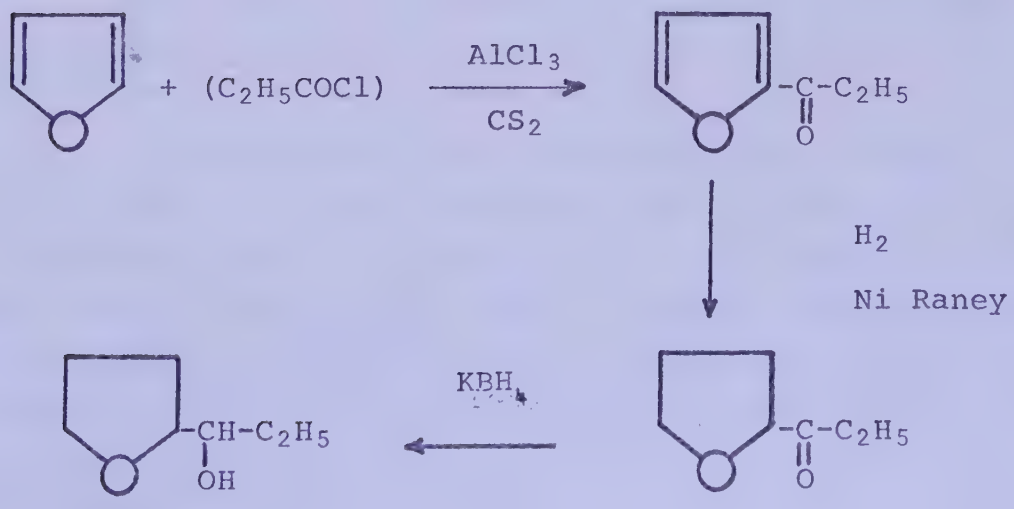
SCHEMA B - ACTION DE L'ANHYDRIDE PROPIONIQUE SUR LE FURANNE suivie de deux réductions.



10bB

A cet alcool 10bB correspond l'acétate 11bB

SCHEMA C - ACTION du CHLORURE de PROPIONYLE suivie de deux réductions.



10bC

A cet alcool 10bC correspond l'acétate 11bC.

La réaction magnésienne employée par PAUL (Schéma A) a été choisie préférentiellement à celle utilisant non pas le furfural mais le tétrahydrofurfural. Dans le premier cas les alcools formés sont peu stables et ont tendance à se résinifier facilement (23). PAUL (25) utilise un excès de magnésien (20 à 30 %) avec le furfural, par analogie avec la réaction sur l'acroléine (24).

La sensibilité du noyau furannique aux acides, nécessite une hydrolyse lente par l'eau glacée, sans l'aide du chlorure d'ammonium.

Le schéma réactionnel B suit la méthode décrite par BEATLY et STEVENS (27), le schéma C celle décrite par GILMART et CALLOWAY (28). Ces trois séquences réactionnelles utilisent l'hydrogénation catalytique du noyau furannique. Une étude de PAUL (26) a montré l'intérêt du nickel de Raney ; il permet une réduction rapide à des températures de 60° à 80° C, et sous des pressions de 80 à 100 atmosphères. Le rendement de l'opération peut alors atteindre 90 à 100 %. La présence d'une fonction alcool en α du carbone 2 facilite l'hydrogénation. C'est cette méthode que nous avons utilisée dans les trois cas.

N.B. - Comme de nombreux auteurs l'ont déjà indiqué (37)(41), nous n'avons pu synthétiser avec des rendements convenables, l'α-phényl tétrahydrofuryl carbinol.

Les constantes des différents alcools 10bE , 10bA, 10bB, 10bC, et de leurs acétates 11bE , 11bA , 11bB, 11bC, rassemblées dans les TABLEAUX XIII et XIV sont pratiquement identiques ; les spectres I.R. et les réfractions moléculaires sont concordantes ; ceci confirme la structure furannique attribuée au produit de cyclisation 10bE.

Dans le cas des radicaux CH_3 , $n.C_3H_7$, $n.C_4H_9$, et en fonction des résultats obtenus pour le radical C_2H_5 nous avons préparé les époxy-1,4 alcanols-5 correspondants uniquement par la méthode de PAUL. Leurs constantes seront données dans la partie expérimentale (TABLEAUX XVII et XVIII).

ETUDE CHROMATOGRAPHIQUE -

Pour comparer le dérivé 10bE avec les dérivés 10bA, 10bB et 10bC, et nous appuyant sur les Travaux de GAGNAIRE (29), nous avons effectué une étude chromatographique en phase vapeur de tous ces produits, en nous limitant à l'étude qualitative sans séparation quantitative.

N.B. - La colonne utilisée sur le chromatographe en phase vapeur "PROLABO" possède les caractéristiques suivantes :

- Longueur : 10 pieds
- Diamètre : 3/8 pouce
- Phase fixe : Chromosorb P AW 35/80
- Phase stationnaire : Huile Rhodorsil 47 V/30
- Taux d'imprégnation : 20 %
- Gaz vecteur : N_2
- Température : 145°
- Débit : 35 ml./mn

Le produit de cyclisation 10bE de l'heptanetriol -1,4,5 *érythro* présente un seul pic de temps de rétention t_R = 16 mn. 20 s.

Le produit de cyclisation 10bT de l'heptanetriol -1,4,5 *thréo* présente aussi un seul pic : t_R = 12 mn. 30 sec.

Les trois chromatogrammes des dérivés 10bA, 10bB, 10bC, effectués dans les mêmes conditions, présentent deux pics, dont les temps de rétention sont respectivement égaux à 12 mn 30 sec. et 16 mn. 20 sec., le produit élué à 12 mn 30 sec étant en plus grande proportion.

Le chromatogramme du mélange des deux produits de cyclisation 10bE et 10bT provenant respectivement des triols-1,4,5 *érythro* et *thréo*, est identique à ceux des produits 10bA, 10bB, 10bC. Nous avons ensuite réalisé la même étude chromatographique avec les acétates 11bE et 11bT et 11b (A,B,C) et remarqué, là encore, que les chromatogrammes du mélange des acétates sont identiques.

CHROMATOGRAMMES des ALCOOLS et des ACETATES des PRODUITS de CYCLISATION.

ALCOOLS	10bE	10bA	10bB	10bC	10bT
t_R	16 mn 20 s.	12 mn 30 s. et 16 mn 20 s.			12 mn 30 s

ACETATES	11bE	11bA	11bB	11bC	11bT
t_R	19 mn	19 mn et 22 mn			22 mn

Nous remarquons que l'ordre d'élution des acétates est inverse de celui des alcools correspondants.

Cette étude prouve donc que les produits préparés selon les méthodes A, B, C, sont constitués par un mélange de deux alcools isomères que l'on sépare en C.P.V. comme cela a déjà été réalisé par différents auteurs (29, 30) ; ces deux alcools correspondent respectivement au produit de cyclisation 10bT de l'heptanetriol-1,4,5 obtenu par hydroxylation permanganique de l'alcool γ-éthylénique *trans* et au produit 10bE de cyclisation obtenu lors de l'hydroxylation performique de l'heptène-4 ol-1.

Nous avons ensuite préparé les produits de cyclisation par H_2SO_4 des alcanes triols-1,4,5 *thréo* et, par la méthode de PAUL (A), les α-alkyl tétrahydrofuryl carbinols (10aA, 10cA, 10dA) ; les constantes sont consignées dans les TABLEAUX XVII et XIX.

Possédant les composés du type 10T, nous avons effectué une étude chromatographique (*) comparable à celle que nous venons de décrire ; les résultats concernant les temps de rétention sont confirmés dans le tableau suivant :

	10 T	10 A (T + E)		10 E
CH_3	11 mn 40 s	11 mn 40 s	13 mn 18 s	13 mn 18 s
C_2H_5	16 mn 20 s	16 mn 20 s	18 mn 54 s	18 mn 54 s
$n.C_3H_7$	18 mn 02 s	18 mn 02 s	21 mn	21 mn
$n.C_4H_9$	23 mn 48 s	23 mn 48 s	28 mn 35 s	28 mn 35 s

L'ensemble de ces résultats est en accord avec ceux que nous avons énoncés précédemment.

ASPECT STEREOCHIMIQUE -

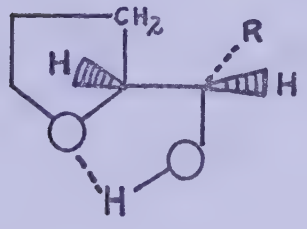
L'époxy-1,4 heptanol-5 10b , comporte deux carbones asymétriques ; le cycle du tétrahydrofuranne n'étant pas rigoureusement plan, nous pouvons avoir deux isomères

---

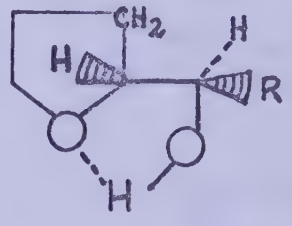
(*) - Cette étude a été effectuée à l'aide d'une colonne type CARBOWAX 20 M. - Longueur : 10 pieds ; diamètre : 3/8 pouce ; phase fixe : Chromosorb P 35/80 ; Débit : 45 ml/Mn ; température : 150° ; injection : de 2 à 3 µl.- Les temps de rétention ne sont donc pas les mêmes que ceux indiqués avec l'autre colonne.

thréo et *érythro* au niveau des carbones 4 et 5. La synthèse de ces alkyl tétrahydrofurylcarbinols du type 10 *érythro* et *thréo* a été effectuée à partir du furfural (Méthode A) et la séparation des diastéréoisomères, par distillation sur colonne à bande tournante et par chromatographie en phase gazeuse : pour R = CH_3 par GAGNAIRE (29) et pour R = CH_3 , iso-C_3H_7 , ter.C_4H_9 , C_6H_5 par LAILY (30).

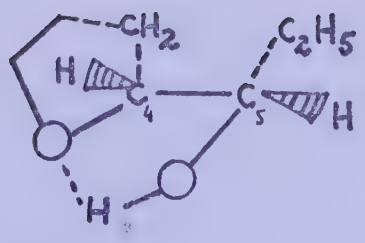
GAGNAIRE qui fut le premier à séparer les deux diastéréoisomères de l'α-méthyl tétrahydrofuryl carbinol, fait reposer l'attribution de la configuration *érythro* et *thréo* sur trois considérations :

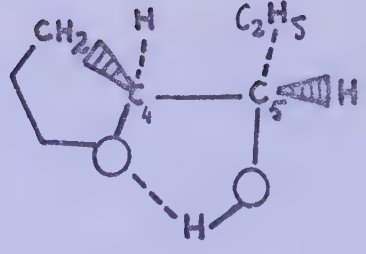


Erythro



Thréo

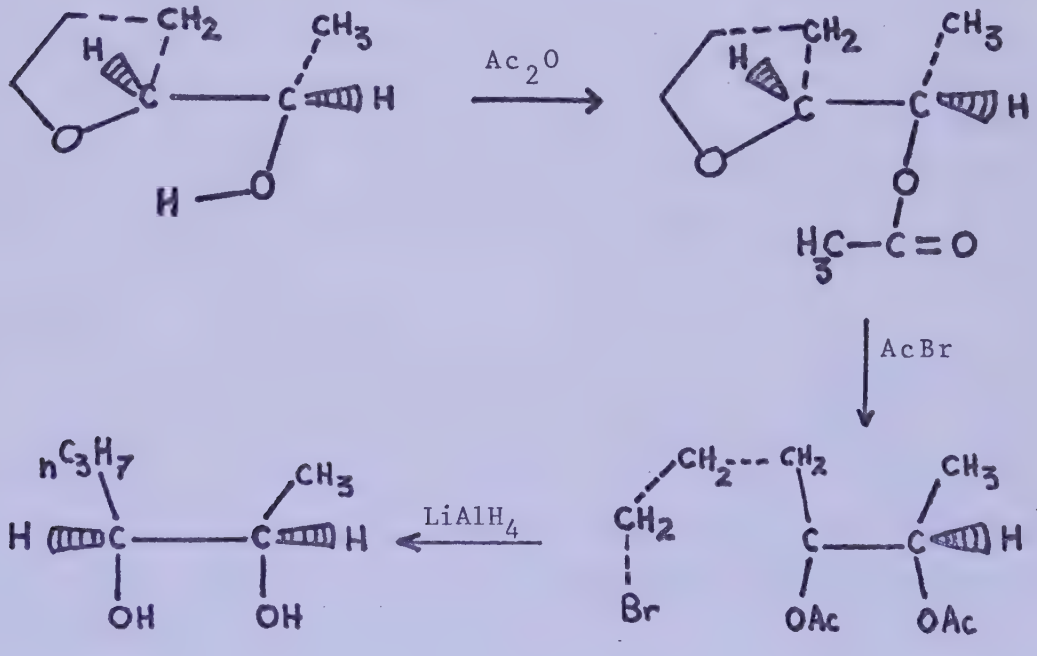




1°) - Température d'ébullition plus élevée pour l'isomère *érythro* en raison de la liaison hydrogène interne plus faible, par suite de la conformation éclipsée des groupes semblables (H et H d'une part, CH_2 et R d'autre part).

2°) - Stéréosélectivité de l'hydrogénation du noyau furannique conduisant à une prépondérance de l'isomère *érythro*.

3°) - Passage par coupure de l'hétérocycle suivie de réduction par $LiAlH_4$, aux hexane diols-2,3 *érythro* et *thréo* dont les configurations sont attribuées par analogie de leurs propriétés avec celles des pentanes diols-2,3 *érythro* et *thréo* connus avec certitude.



Enfin, une possibilité supplémentaire d'attribution de la configuration propre à chacun des diastéréoisomères est donnée par la chromatographie en phase gazeuse sur phase stationnaire polaire. On connaît en effet l'aptitude de ces phases à établir des liaisons hydrogène sélectives avec les composés polaires analysés (31). Si le groupement polaire d'un composé se trouve déjà engagé dans une liaison hydrogène

intramoléculaire, sa disponibilité à former des liaisons hydrogène intermoléculaire avec les groupements polaires de la phase stationnaire sera plus ou moins réduite (32). La séparation de deux isomères sera donc d'autant meilleure que la liaison hydrogène interne sera impossible avec l'un d'eux, comme c'est le cas avec certains alcools éthyléniques bicycliques rigides (32) ; elle reste cependant possible dans le cas de diastéréoisomères acycliques ; de nombreux exemples de ce genre sont cités, notamment avec des alcools, parmi lesquels les deux diastéréoisomères de l'α-méthyl tétrahydrofuryl carbinol (29).

GAULT et FELKIN (33, 34) ont cherché à établir une relation entre configuration et temps de rétention en chromatographie gazeuse. Il ressort de leurs études que pour un alcool comportant un groupement susceptible de former une liaison hydrogène intramoléculaire avec l'hydroxyle, le diastéréoisomère le plus retenu sur un substrat polaire possède toujours la configuration *érythro*.

RESULTATS

a) . Conformément aux diverses observations précédentes, les temps de rétention de l'isomère *érythro* est supérieur à celui de l'isomère *thréo* ; c'est bien ce que nous avons observé dans notre étude chromatograhique. Par contre, comme nous l'avons signalé, le phénomène est inversé pour les acétates de ces alcools.

b) . La présence d'une liaison intramoléculaire (entre l'hydrogène de la fonction alcool et l'oxygène hétérocyclique) plus marquée pour l'isomère *thréo* (30) est confirmée par mesure infrarouge en solution diluée dans le tétrachlorure de carbone ; la bande OH libre n'apparaît que pour les isomères *érythro* ; cette chélation se traduit par

une volatilité supérieure de l'isomère *thréo*, ce qui confirme la remarque faite lors de l'étude chromatographique.

ETUDE INFRAROUGE dans CCl_4 - (Solution très diluée).

Seuls les résultats concernant les produits de cyclisation du type *érythro* sont consignés dans le tableau ci-dessous (*).

Nous avons également réalisé les spectres I.R. des composés isomères de même type, obtenus par condensation magnésienne (méthode A) ; les résultats sont absolument semblables.

	νOH libre cm^{-1}	νOH lié cm^{-1}	$\Delta\nu$ cm^{-1}
10aE ~	3636	3592,5	43,5
10bE ~	3630	3592,5	37,5
10 cE ~	3633	3593	40
10dE ~	3633	3592,5	40,5

c) . Par étude R.M.N., le signal du proton porté par le carbone hydroxylé devrait être différencié d'un alcool à l'autre ; l'étude des alcools similaires pour lesquels R = iso.C_3H_7 , ter.C_4H_9 etc... a été réalisée par LAILY (30) ; mais le dépouillement des spectres que nous avons réalisés à cette époque s'est avéré très difficile, et nous ne pouvons donner de conclusions précises.

(*) - Etude de Mr. GUIHENEUF (Laboratoire de M. WOJTKOWIAK - Nantes).

Tous nos résultats sont en accord avec ces données, et nous pouvons alors conclure que dans les époxy-1,4 heptanols-5 (mélange E + T), 10bA , 10bB , 10bC , l'isomère *érythro* correspond au produit de cyclisation de l'heptane triol -1,4,5 *érythro*, obtenu lors de l'hydroxylation performique, et que l'isomère *thréo* correspond au produit de cyclisation de l'heptane triol-1,4,5 *thréo* par H_2SO_4 obtenu lors de l'hydroxylation permanganique de l'alcool γ-éthylénique *trans* correspondant.

Les conclusions sont les mêmes en ce qui concerne les isomères *érythro* et *thréo* des époxy-1,4 alcanols-5 obtenus par la méthode magnésienne et la cyclisation des triols.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - CYCLODESHYDRATATION DES ALCANES TRIOLS-1,4,5 *ERYTHRO*.

a) . Les produits de cyclisation des alcanes triols-1,4,5 *érythro* du type 12 sont obtenus en tête de distillation après hydroxylation performique des alcools γ-éthyléniques *trans* ; les produits obtenus sont ensuite saponifiés par la soude à 20 % pendant 3 heures à reflux, neutralisés à l'HCl 2N ; après filtration, extraction à l'éther et séchage sur Na_2SO_4 le produit est rectifié (TABLEAU XV).

b) . Les acétates de ces produits ont été préparés selon la technique classique (TABLEAU XVI).

II - CYCLODESHYDRATATION DES ALCANES TRIOLS-1,4,5 *THREO* 8

- OBTENTION des EPOXY-1,4 ALCANOLS-5 *THREO* -

2 techniques sont possibles :

- Soit la technique à H_3PO_4

On traite 6 g de triol avec 2 gouttes d'acide phosphorique et un cristal d'iode ; on distille directement. Puis le distillat est traité par le $NaHSO_3$ et distillé

à nouveau. Le spectre I.R. du produit obtenu est identique à ceux que nous obtenions pour les produits de cyclisation *érythro*.

Soit : Dans un ballon à distiller sous vide de 10 ml. on introduit 5 g d'alcane triol $\underset{\sim}{8}$ et 0,5 g de H_2SO_4 concentré. On chauffe doucement et le produit distille directement. Après les traitements habituels, on le rectifie. (TABLEAU XIX).

III - PREPARATION DES EPOXY-1,4 ALCANOLS-5, PAR CONDENSATION MAGNESIENNE SUR LE FURFURAL.

(SCHEMA A) -

a) . La technique employée est celle décrite par PAUL (25).

A environ 1,2 à 1,3 mole de réactif magnésien dispersé dans 500 ml. d'éther anhydre au moyen d'une bonne agitation, et refroidi vers -10° C, on coule à une vitesse telle que la température ne dépasse pas -5°, une mole (96 g) de furfural fraîchement distillé, dissous dans 300 ml. d'éther anhydre. On laisse ensuite la température remonter lentement, tout en maintenant l'agitation.

L'hydrolyse est réalisée par addition d'eau glacée, goutte à goutte, de telle manière que le milieu réactionnel préalablement refroidi -10°,-15° C demeure à une température inférieure à 0° C. Lorsque la magnésie se rassemble en grains gris clair, l'addition d'eau est arrêtée. Il suffit alors de décanter la couche éthérée jaune pâle (il n'y a pas de couche aqueuse) et de laver par 3 ou 4 fois 100 ml. d'éther la phase solide granuleuse.

Les solutions éthérées sont regroupées, traitées par une solution concentrée de bisulfite de sodium. On les sèche ensuite.

b) . Réduction du cycle furannique.

Après filtration et addition de 10 gouttes d'aniline par litre de solution éthérée, l'éther est éliminé et le résidu rectifié sous pression réduite ; cette rectification n'étant pas nécessaire, nous l'avons ensuite supprimée.

Le carbinol brut est chargé dans un autoclave de 500 ml. avec 10 à 12 g de Ni Raney et 50 ml. d'alcool absolu. L'hydrogénation, effectuée à des températures variant de 60° à 120° C sous une pression comprise entre 60 et 150 atmosphères, nécessite 3 à 5 heures.

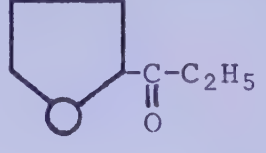
Après filtration du Nickel, l'alcool éthylique est ensuite chassé par distillation et le tétrahydrohydrofuryl carbinol est distillé puis rectifié.

Les résultats expérimentaux sont consignés dans le TABLEAU XVII ; ils concernent les mélanges racémiques ; c'est pourquoi nous donnons à chaque fois les bandes I.R. liée et libre, en nous rappelant que seul l'isomère *érythro* possède une bande libre en I.R. en solution diluée dans CCl_4 (TABLEAU XVII).

Les acétates sont alors préparés (TABLEAU XVIII).

IV - PREPARATION DE L'EPOXY-1,4 HEPTANOL-5 10bB (SCHEMA B)

a) . Préparation de l'éthyl furyl cétone



Nous avons employé pour cette préparation, la technique de BEATLY et STEVENS (27). 88 g (1,3 mole) de furanne, 338 g (2,6 moles) d'anhydride propionique et environ 5 g de chlorure de Zn fraîchement fondu, sont placés dans

un ballon de 1 litre à 3 tubulures et agités en milieu anhydre pendant une heure. L'agitation est ensuite poursuivie pendant 2 heures à température ambiante, après avoir ajouté 450 ml d'eau. Après agitation, on ajoute de la potasse en refroidissant, jusqu'à franche alcalinité. La couche organique est alors extraite à l'éther et séchée sur sulfate de magnésium. Le produit rectifié bout à 77° sous 17 mm.
Rdt 50 % ; n_D^{20} 1,4523.

b) . Réduction du noyau furannique de l'éthylfuryl cétone.

La technique est la même que pour la préparation des composés 10aA, 10bA, 10cA, 10dA. La réaction se fait à l'autoclave, en milieu alcoolique, en présence de nickel de Raney catalyseur, sous pression et en chauffant vers 100° C.

Le produit distillé obtenu après filtration, comporte, au spectre I.R., une bande C⊙ provenant de la non hydrogénation de cette fonction.

c) . Réduction du carbonyle de l'éthyl tétrahydrofuryl cétone.

Dans un ballon de 200 ml. à 3 tubulures, à 5 g. d'hydroborure de potassium dans 40 cm^3 d'eau et 50 cm^3 d'alcool, on ajoute goutte à goutte 10 g d'éthyl tétrahydrofuryl cétone. On chauffe ensuite pendant une heure à reflux, en ayant soin d'adjoindre au réfrigérant un tube à dégagement d'hydrogène.

On évapore alors le mélange eau-alcool sous vide, puis on traite par un peu d'eau acidulée pour détruire les borates et on passe en milieu basique par la soude à 20 %. La solution est extraite à l'éther, séchée sur sulfate de sodium, puis distillée.

V - PREPARATION DE L'EPOXY-1,4 HEPTANOL-5 10bC (SCHEMA C)

a) . Préparation de l'éthylfuryl cétone.

Nous avons utilisé la méthode développée par GILMAN et CALLOWAY (28).

A 26,6 g. de chlorure d'aluminium, 250 cm^3 de sulfure de carbone et 0,2 mole de chlorure de propionyle, refroidis dans un bain de glace, on ajoute, en 25 mn., 0,2 mole de furanne dans 50 cm^3 de CS_2, goutte à goutte. On agite 15 mn. au bain de glace, puis 10 mn à température ambiante. Le contenu du ballon est ensuite jeté sur 300 g de glace et l'ensemble est porté à l'alcalinité par la potasse. On filtre alors sur Büchner. Après décantation, extraction à l'éther, séchage sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé et le produit distillé. Eb_{15} 79°-81°. Rdt 30 %.

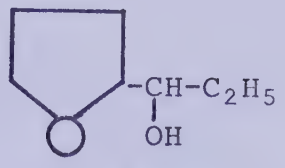
b) . Réduction.

Comme précédemment, le noyau de l'éthylfuryl cétone est hydrogéné à l'autoclave en présence de nickel de Raney, et la fonction carbonyle restante est elle-même réduite selon la technique décrite plus haut, par l'hydroborure de potassium. Après traitement approprié, l'époxy-1,4 heptanol-5 est distillé.

°

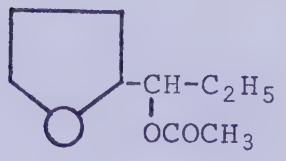
° °

TABLEAU XIII - EPOXY-1,4 HEPTANOLS-5



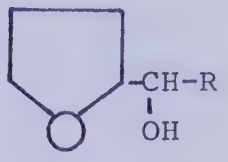
	10bE ~	10bA ~	10bB ~	10bC ~
Formules	$C_7H_{14}O_2$	$C_7H_{14}O_2$	$C_7H_{14}O_2$	$C_7H_{14}O_2$
Eb_{mm}	74°/11	75°/13	92°/23	82°/14
d_4^{20}	0,986	0,985	0,988	0,990
n_D^{20}	1,4518	1,4511	1,4504	1,4506
R.M. Calc.	35,49	35,49	35,49	35,49
R.M. Tr.	35,56	35,54	35,31	35,33
ν_{C-OH} = cm^{-1}	3400	3390	3400	3395
ν_{C-O-C} = cm^{-1}	1065	1060	1065	1065
C % Calc.	63,6	63,6	63,6	63,6
C % Tr.	64,4	63,9	63,4	63,6
H Calc.	10,78	10,78	10,78	10,78
H Tr.	10,7	10,8	10,6	10,8

TABLEAU XIV - ACETATES DES EPOXY-1,4 HEPTANOLS-5



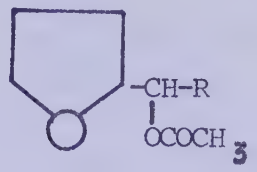
	11bE ~	11bA ~	11bB ~	11bC ~
Formules	$C_9H_{16}O_3$	$C_9H_{16}O_3$	$C_9H_{16}O_3$	$C_9H_{16}O_3$
Rdt.	93 %	97 %	80 %	80 %
Eb_{mm}	89°/10	90°/12	90°/13	90°/12
d_4^{20}	1,004	1,011	1,007	1,010
n_D^{20}	1,4375	1,4385	1,4384	1,4382
R.M. Calc.	44,86	44,86	44,86	44,86
R.M. Tr.	44,95	44,71	44,86	44,72
C % Calc.	62,8	62,8	62,8	62,8
C % Tr.	62,8	62,6	62,6	62,8
H % Calc.	9,3	9,3	9,3	9,3
H % Tr.	9,0	9,1	8,9	9,0

TABLEAU XV - α ALKYL TETRAHYDROFURYL CARBINOLS *(ERYTHRO)*



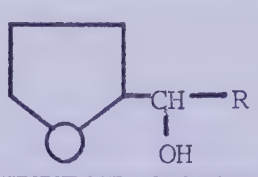
Numéros		10aE ~	10bE ~	10cE ~	10 dE ~
R		CH_3	C_2H_5	$n.C_3H_7$	$n.C_4H_9$
Formules		$C_6H_{12}O_2$	$C_7H_{14}O_2$	$C_8H_{16}O_2$	$C_9H_{18}O_2$
Eb_{mm}		82°/21	74°/11	94°/13	128°/20
d_4^{20}		1,020	0,986	0,982	0,969
n_D^{20}		1,4490	1,4518	1,4518	1,4531
R.M.	Calc.	30,87	35,49	40,11	44,72
	Tr.	30,73	35,54	39,58	44,08
C %	Calc.	62	63,6	66,6	68,4
	Tr.	61,9	64,4	67	68,1
H %	Calc.	10,3	10,78	11,11	11,20
	Tr.	10	10,70	11	11,4

TABLEAU XVI - ACETATES DES α-ALKYL TETRAHYDROFURYL CARBINOLS *(ERYTHRO)*



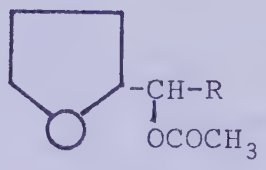
Numéros		11aE ~	11bE ~	11cE ~	11dE ~
R		CH_3	C_2H_5	n;C_3H_7	n.C_4H_9
Formule		$C_8H_{14}O_3$	$C_{10}H_{16}O_3$	$C_{12}H_{18}O_3$	$C_{14}H_{20}O_3$
Eb_{mm}		$95°/_{20}$	$89°/_{10}$	$116°/_{23}$	$129°/_{24}$
d_4^{20}		1,038	1,004	0,997	0,981
n_D^{20}		1,4360	1,4375	1,4370	1,4390
R.M.	Calc.	40,24	44,86	49,48	54,09
	Tr.	40,30	44,95	48,90	53,65
C %	Calc.	60,90	62,8	64,5	66
	Tr.	60,80	62,8	64,6	63,6
H %	Calc.	8,83	9,3	9,68	10
	Tr.	8,80	9,0	9,35	9,3

TABLEAU XVII - ALKYL TETRAHYDROFURYL CARBINOLS (MELANGES E + T)



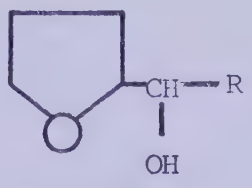
Numéros	10aA ~	10bA ~	10cA ~	10dA ~
Formules	$C_6H_{12}O_2$	$C_7H_{14}O_2$	$C_8H_{16}O_2$	$C_9H_{18}O_2$
R	CH_3	C_2H_5	$n.C_3H_7$	$n.C_4H_9$
Eb_{mm}	$75°/_{20}$	$75°/_{13}$	$104°/_{23}$	$105°/_{13}$
d_4^{20}	1,018	0,988	0,976	0,960
n_D^{20}	1,4488	1,4511	1,4513	1,4530
ν_{C-OH} libre	3631 cm^{-1}	3636 cm^{-1}	3634 cm^{-1}	3635 cm^{-1}
ν_{C-OH} liée	3590,7 cm^{-1}	3592,7 cm^{-1}	3591,5 cm^{-1}	3591,5 cm^{-1}
R.M. Calc.	30,87	35,49	40,11	44,72
R.M. Tr.	30,00	35,54	40,22	44,75
C % Calc.	62	63,6	66,6	68,4
C % Tr.	62,7	63,9	67,7	68,4
H % Calc.	10,3	10,78	11,11	11,20
H % Tr.	10,4	10,8	11,40	11,20

TABLEAU XVIII - ACETATES DES ALKYL TETRAHYDROFURYL CARBINOLS (MELANGES E + T)



Numéros	11aA ~	11bA ~	11cA ~	11dA ~
R	CH_3	C_2H_5	$n.C_3H_7$	$n.C_4H_9$
Formules	$C_8H_{14}O_3$	$C_{10}H_{16}O_3$	$C_{12}H_{18}O_3$	$C_{14}H_{20}O_3$
Eb_{mm}	$96°/_{20}$	$90°/_{12}$	$110°/_{17}$	$115°/_{11}$
d_4^{20}	1,037	1,011	1,003	0,981
n_D^{20}	1,4365	1,4385	1,4390	1,4410
R.M. Calc.	40,24	44,86	49,48	54,09
R.M. Tr.	40,30	44,95	48,80	53,92
C % Calc.	60,90	62,8	64,5	66
C % Tr.	61,09	62,6	64,3	65,7
H % Calc.	8,83	9,3	9,68	10
H % Tr.	8,84	9,1	9,40	9,3

TABLEAU XIX - ALKYL TETRAHYDROFURYL CARBINOLS THREO



		10aT ~	10bT ~	10cT ~	10dT ~
R		CH_3	C_2H_5	$n.C_3H_7$	$n.C_4H_9$
Formules		$C_6H_{12}O_2$	$C_7H_{14}O_2$	$C_8H_{16}O_2$	$C_9H_{18}O_2$
$Eb_{/mm}$		$56^\circ/12$	$71^\circ/14$	$84^\circ/12$	$93^\circ/12$
d_4^{20}		1,016	0,990	0,979	0,957
n_D^{20}		1,4485	1,4480	1,4512	1,4525
R.M.	Calc.	30,87	35,49	40,11	44,73
	Tr.	30,58	35,32	40,20	44,59
C %	Calc.	62	63,6	66,6	
	Tr.	60,2	62,5	66,0	
H %	Calc.	10,3	10,78	11,11	
	Tr.	10,2	10,7	10,9	

TROISIEME PARTIE

C H L O R O H Y D R O X Y L A T I O N

DES ALCOOLS PRIMAIRES γ-ETHYLENIQUES TRANS

SYNTHESE ET ETUDE STEREOCHIMIQUE DES CHLORHYDRINES OBTENUES

PARTIE THEORIQUE

De nombreuses publications font état de la fixation de l'acide hypochloreux sur des oléfines linéaires plus ou moins substituées (alcools, esters, éthers ...) ou sur des composés hétérocycliques éthyléniques (38), (39)(40)(41)(42)(43)(44)(45).

Récemment, H. CHARTIER (46) a réalisé une étude très approfondie de la saturation par les acides hypohalogéneux et par l'hypochlorite et l'hypobromite de ter.butyle, des dérivés crotoniques et vinylacétiques ; dans le premier cas, il isole un seul isomère correspondant à une addition stéréospécifique, alors qu'en série vinylacétique il y a dualité d'orientation pour l'addition.

De leur côté, BODOT et FERRIERE (45) ont déterminé par R.M.N. et I.R. les pourcentages des différents rotamères possibles et montrent en particulier que la réaction est plus stéréospécifique lorsque le radical lié à la double liaison est plus volumineux, par exemple le tertiobutyle.

Dans le cas des alcools éthyléniques à double liaison en bout de chaîne, comme le butène-3 ol-1, ou de dérivés dont la double liaison est assez polarisée par la présence de substituants, PARISELLE obtient un composé unique.

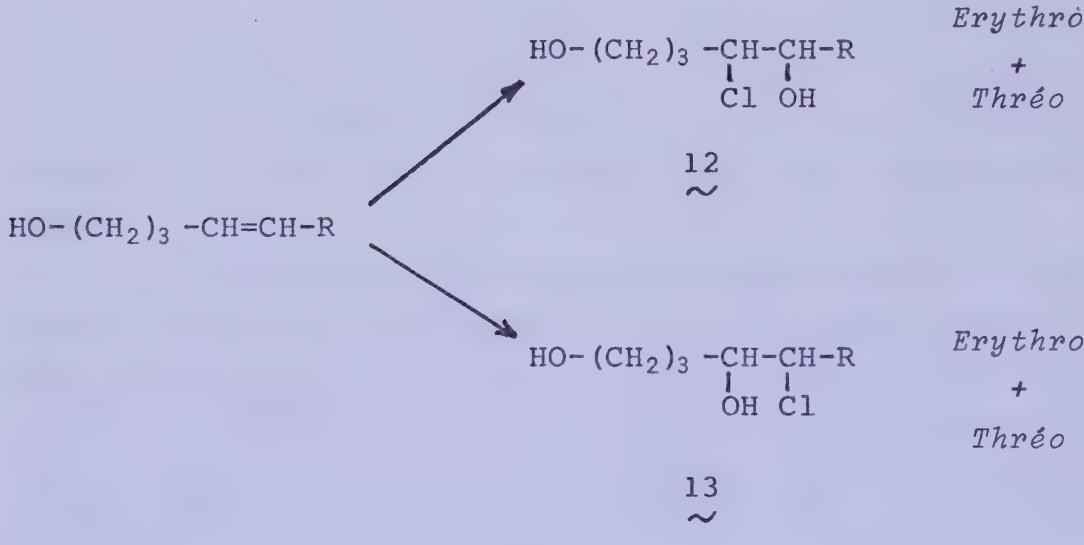
C'est également vrai pour R. PAUL lorsqu'il fait agir l'acide hypochloreux sur le pentène-4 ol-1.

Dans le cas des alcools éthyléniques substitués, P. DUFAY (41) a étudié l'action de ClOH sur des composés du type :

$$R\text{-}CH{=}CH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}A \qquad R = \text{alkyl},$$

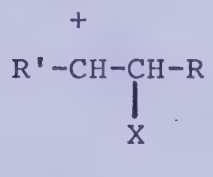
pour lesquels : A = Cl , $-OC_2H_5$, -OH , $-OCOCH_3$; il a obtenu dans tous les cas, avec des rendements de 75 à 98 % des mélanges de chlorhydrines dont il n'a pu donner les structures réelles, mais dont il a étudié l'hétérocyclisation. BAKASSIAN, pour sa part, (42), dans un travail sur le phényl-4 pentène-4 ol-1, a obtenu une chlorhydrine unique, solide ; il appuie ses résultats sur des études de R.M.N. et de chromatographie en couche mince.

Dans le cas des alcools primaires γ-éthyléniques *trans* on peut attendre à priori 4 types de chlorhydrines.

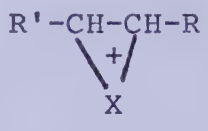


La stéréospécificité et la définition du mécanisme de cette addition reposent en grande partie sur la structure de l'oléfine de départ ; c'est ce qui détermine la nature de l'intermédiaire réactionnel ; ce mécanisme n'est compatible ni avec une SN_1 , ni avec une SN_2 ; c'est une sorte de mésomécanisme (53)

Il est généralement admis que les halogènes et les acides hypohalogéneux réagissent en milieu polaire sur les oléfines par un mécanisme de *trans* addition. L'attaque par l'entité électrophile peut alors conduire, soit à la formation d'un ion carbonium du type (A), soit à celle d'un ion ponté du type (B) :



(A)

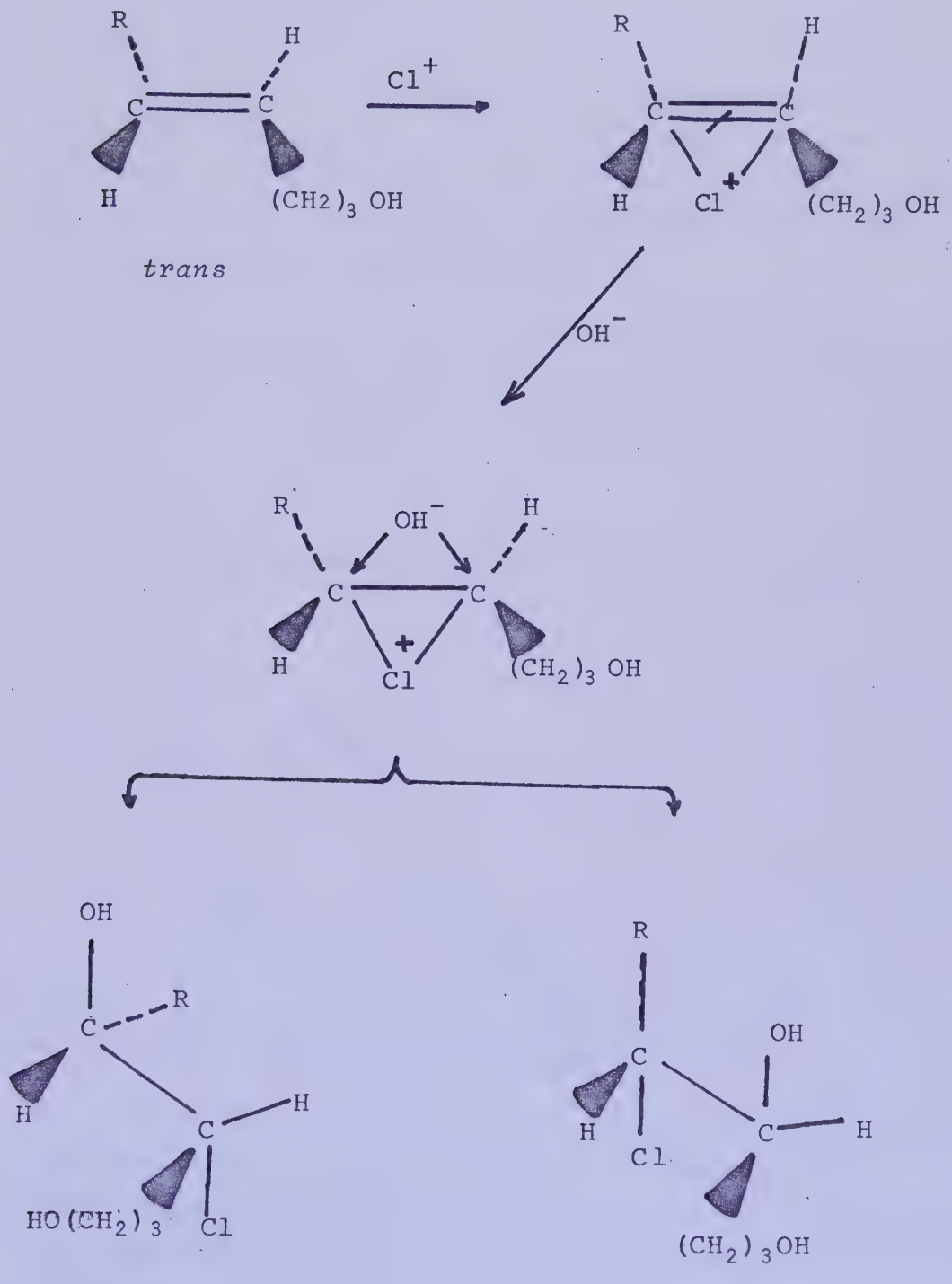


(B)

Dans le cas de (A) la libre rotation de cet ion carbonium entraîne, lors de l'attaque du nucléophile, une racémisation. Par contre, l'ion ponté du type (B) qui est sans doute la forme intermédiaire la plus vraisemblable, et en tout cas la plus compatible avec le manque de libre rotation autour de la liaison C-C va subir l'attaque de la particule nucléophile à l'opposé du pont. La rupture consécutive de ce pont rend l'addition de ce fait stéréospécifique.

Des preuves en faveur de l'existence de cet ion chloronium ponté, généralement admis, ont été fournies en particulier par PREVOST (53), BODOT et FERRIERE (45), par RICHER et FREPPEL (43), et par YAVES et MAC DONALD (44); ces derniers ayant plus spécialement étudié l'aspect thermochimique de cette réaction et montré que si l'enthalpie de combustion de l'ion intermédiaire qui est fonction des interactions entre groupements de l'oléfine, n'est pas sensiblement modifiée par rapport à l'enthalpie de l'oléfine de départ, on est en présence d'un ion halogénium ponté, ce qui ne serait pas vérifié si on était en présence d'un ion carbonium, car, bien entendu, les interactions changeraient par suite de la libre rotation.

Il nous est alors possible d'envisager, pour nos alcools γ-éthyléniques *trans*, le schéma réactionnel suivant :



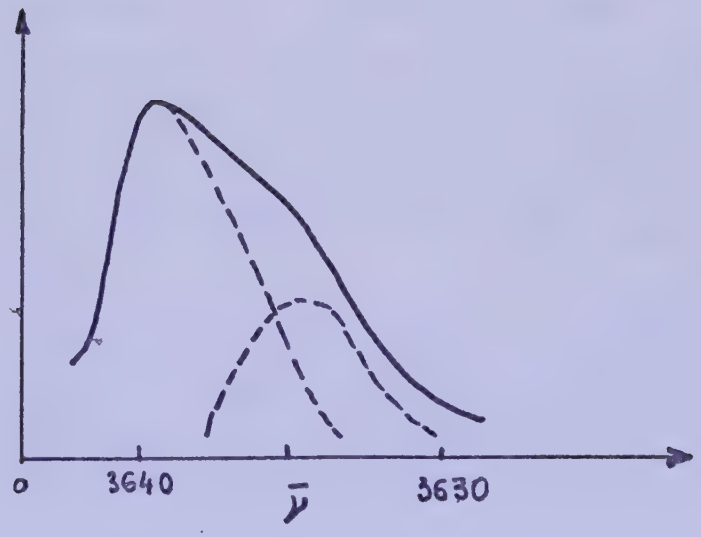
D'autre part, nous avons pensé qu'il pouvait exister une liaison intramoléculaire entre l'hydrogène de l'hydroxyle primaire terminal et le doublet π de la double liaison ; si une telle liaison existait et si elle était forte, elle pourrait avoir une influence sur l'orientation de la réaction d'addition. En réalité, une telle liaison existe, mais elle est très faible ; cela a été montré par une étude en solution diluée tétrachlorocarbonique ($10^{-3}ML^{-1}$) ; ce résultat rejoint ceux trouvés par MICHINORI OKI (50) pour d'autres alcools éthyléniques.

Nous avons trouvé, dans le cas de l'heptène-4 ol-1 *trans* 3b :

$\nu_{OH\ libre}$ = 3640 cm ^{1}

$\nu_{OH....\pi}$ = 3627 cm ^{1}

Les courbes I.R. ayant l'allure suivante :



La liaison OH ....π existe donc, mais elle n'est pas assez importante pour jouer un rôle dans l'orientation de cette addition électrophile. L'estérification de l'hydroxyle terminal ne doit donc gêner en rien le mécanisme envisagé plus haut.

En conséquence, nous nous sommes efforcés de préparer les chlorhydrines attendues par action de l'acide hypochloreux sur les alcools γ-éthyléniques *trans* 3 pour lesquels on a : R = CH_3(a), R = C_2H_5 (b), R = n.C_3H_7 (c), R = n.C_4H_9 (d), laissant de côté celui où R = C_6H_5 , étudié par BAKASSIAN.

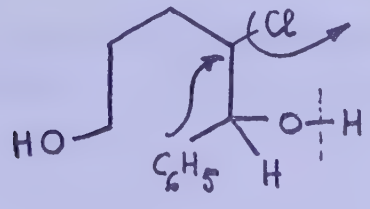
Dans un premier temps, nous avons employé la technique mise au point par DETŒUF (49) et reprise par PAUL (48). Au fur et à mesure de l'addition sur l'éthylénique, l'acide hypochloreux est libéré par hydrolyse de la monochlorourée en milieu acétique.

En présence de l'alcool primaire γ-éthylénique *trans* il y a élévation de température du milieu réactionnel. Après traitement habituel nous avons recueilli par distillation, quel que soit le radical R, 2 fractions principales :

- une fraction à point d'ébullition peu élevé correspondant certainement à une hétérocyclisation, ce qui confirme d'ailleurs l'influence de l'hydroxyle primaire ;

- et une fraction visqueuse à point d'ébullition élevé, dont l'étude I.R. ne nous permet pas de conclure avec certitude à la préparation effective des chlorhydrines, car, en effet, ces spectres présentent tous une bande $\nu_{C=O}$ = 1730 cm^{-1} très intense.

Dans le cas où R = -C_6H_5, la présence de cette bande "carbonyle" peut s'expliquer facilement par la migration toujours possible à température élevée du radical phényl après élimination d'hydracide et d'eau (42)



Ce mécanisme est confirmé par les observations de DIEUZEDE (47), de KRASSOUSKY (48) et de DETŒUF (49).

Pour les groupements alkyl deux explications sont possibles :

- il pourrait s'agir du même mécanisme, bien que l'aptitude migratrice du groupement alkyle soit d'un degré très inférieur à celle du phényle, car les analyses révèlent une teneur en chlore inférieure à celle attendue pour des chlorhydrines;
- la bande $\nu_{C=O}$ = 1730 cm^{-1} pourrait également être due à la formation d'un ester acétique chloré, dû à l'acide acétique présent, soit sur la fonction alcool primaire, soit par attaque de l'ion acétate sur le centre positif lors de l'ouverture du pont chloronium ; nous ne pouvons malheureusement pas conclure quant à la position du groupement ester ; toutefois, nous signalons que le composé

$$CH_3COO-(CH_2)_3-\underset{(Cl)}{\underset{|}{CH}}-\underset{(OH)}{\underset{|}{CH}}-R \qquad \text{(mélange A')}$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\quad (OH)\ (Cl)$$

préparé à partir de l'acétate de l'alcool γ-éthylénique *trans* (50) par addition de l'acide hypochloreux est identique au produit envisagé précédemment qui serait une "chlorhydrine-ester" ; leurs spectres I.R. sont en tout cas semblables.

Délaissant la technique à la monochlorourée, nous avons utilisé l'extrait d'eau de Javel commerciale à 48° Chl. qui, en présence de phosphate monopotassique libère l'acide hypochloreux, et, devant les bons résultats obtenus, nous avons adopté définitivement cette méthode (22).

Nous obtenons à chaque fois un liquide brut marron clair, peu mobile, d'odeur agréable, dont le spectre I.R.

présente une large bande ν_{C-OH} = 3330 cm^{-1}. La distillation de ce produit permet de recueillir, après une faible fraction de tête constituée par des produits de cyclisation chlorés, les chlorhydrines attendues, dont les spectres I.R. sont excellents, (ν_{C-OH}= 3330 cm^{-1}) qui sont toutes des liquides jaune pâle, peu mobiles.

La rectification doit être faite assez rapidement et sous un vide très poussé, afin d'éviter au maximum les réactions d'hétérocyclisation par enlèvement d'eau ou d'hydracide.

Dans cette étude, nous décrivons essentiellement les résultats obtenus pour les chlorhydrines où $R = C_2H_5$ et nous ferons état, ensuite, de ceux obtenus avec les autres radicaux. Nous nous sommes attachés à déterminer la stéréospécificité de la réaction et la stéréochimie des produits obtenus.

Le produit préparé est constitué par un mélange à peu près équimoléculaire de deux chlorhydrines isomères

12b ∼ 13b ∼

que la C.P.V. analytique permet de pressentir, mais que nous n'avons pu séparer. En effet, pour éviter les produits de dégradation par la chaleur, il faut travailler à des températures relativement basses (θ = 135°-140°), ce qui rend les temps de rétention assez élevés (2 heures environ), et toute C.P.V. préparative extrêmement délicate.

Un essai de chromatographie en couche mince réalisé sur le mélange, confirme après élution (hexane-éther) la présence des deux produits.

De leur côté, les spectres de R.M.N. ne nous ont apporté qu'une justification de structure générale, sans évaluation précise du pourcentage d'isomères. Signalons toutefois qu'un dosage a été possible sur le mélange de chlorhydrines pour lesquelles R = CH_3 ; en effet, le groupement méthyle apparaît sous forme de deux doublets bien séparés, dont la courbe d'intégration permet de calculer les valeurs des pourcentages en isomères. Par comparaison, nous avons pu en tirer quelques conclusions pour R = C_2H_5.

Les résultats spectrographiques et chromatographiques n'étant pas suffisamment probants, nous avons dû établir les structures réelles à l'aide de réactions chimiques:

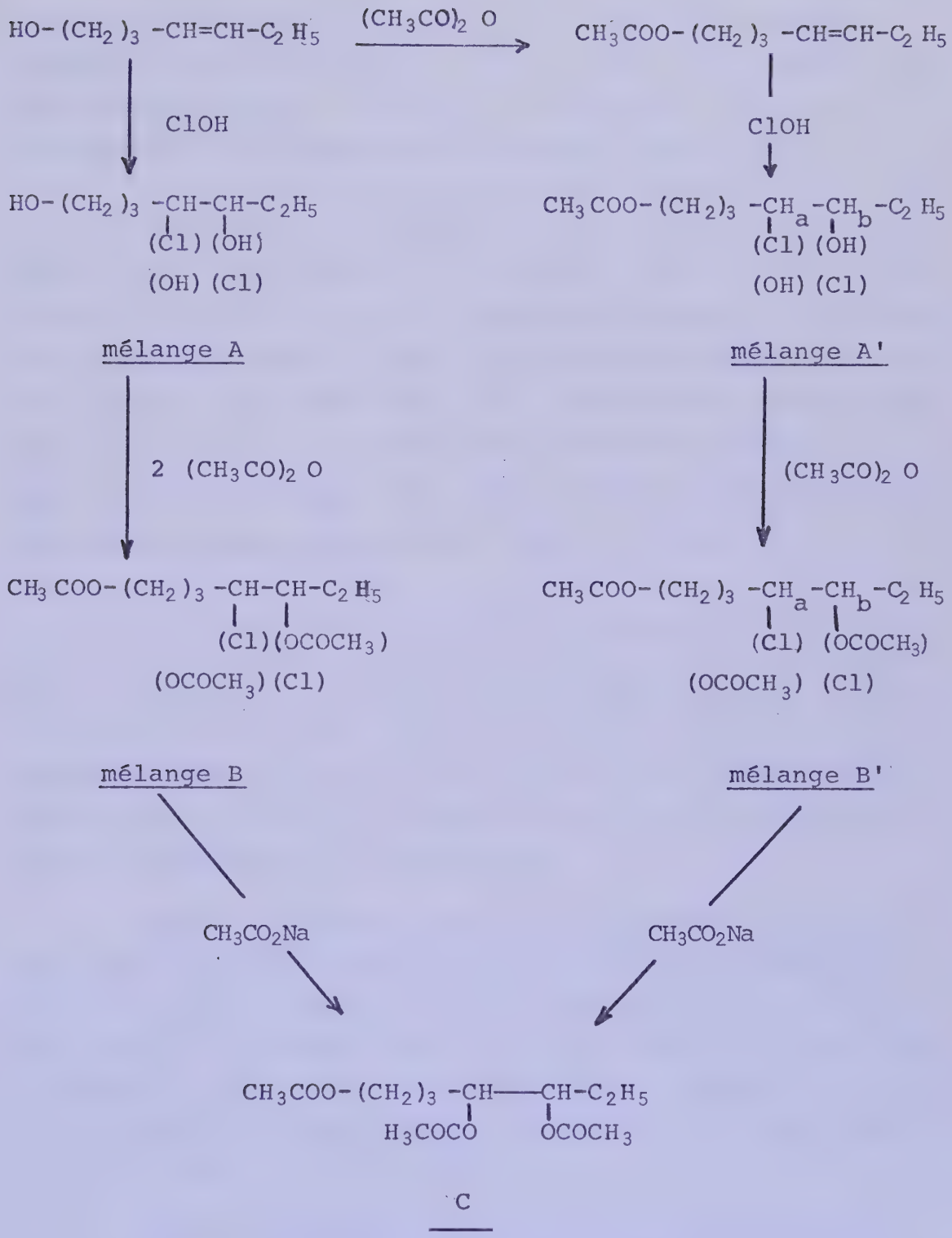
1°) . Préparation d'un triacétate de référence.
- Etude des produits résultant :
2°) . de la cyclisation acide ;
3°) . de la cyclisation basique;
4°) . de la pyrolyse sous azote.

I - PREPARATION D'UN TRIACETATE DE RFFERENCE -

La configuration de l'alcool éthylénique de départ n'est pas changée par l'estérification de la fonction alcool primaire et l'orientation de l'addition de l'acide hypochloreux ne doit subir aucune modification essentielle, sinon un changement dans les proportions d'isomères. Nous avons donc préparé, selon le schéma, deux triesters par deux voies différentes :

- l'une utilisant l'alcool primaire γ-éthylénique
- l'autre utilisant l'ester acétique de cet alcool,

le but fondamental n'étant pas de séparer les produits intermédiaires, mais de connaître la configuration spatiale du triester acétique.



C

(Cf. TABLEAU VI - 1ère PARTIE)

La chromatographie en phase vapeur (effectuée sur colonne QF 1/ Silicone ; gaz vecteur : N_2 ; θ = 160°) du mélange A' fait apparaître 2 pics de temps de rétention respectivement égaux à 14 mn 06 s et 15 mn 59 s ; le calcul des pourcentages respectifs en chaque isomère donne :

10,5 % pour le dérivé le plus rapidement élué ;

89,5 % pour le dérivé le moins rapidement élué;

mais il nous est difficile d'attribuer cette élution plus ou moins rapide à tel ou tel isomère du mélange ; signalons que les pourcentages ne sont pas les mêmes que dans le cas du mélange A. Les résultats sont confirmés par l'étude RMN (δ_{H_a} = 4,10 ppm ; δ_{H_b} = 3,75 ppm ; groupement ester : δ_{CH_3} = 2,05 ppm ; δ_{CH_3} = 2,1 ppm). L'analyse du spectre R.M.N. indique les mêmes pourcentages : 89 % et 11 %.

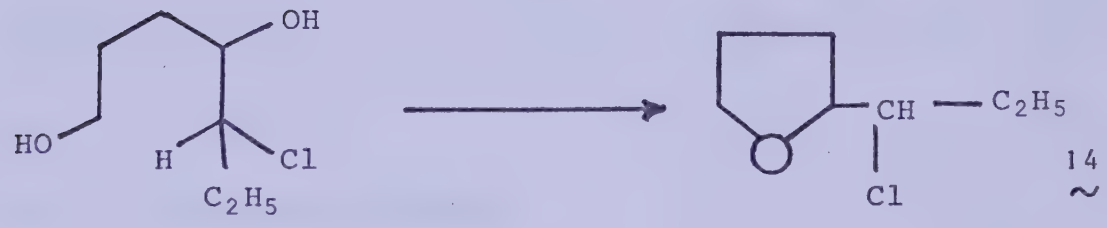
Les deux diesters chlorés (mélanges B + B') préparés par action de l'anhydride acétique sur les mélanges A et A' présentent les mêmes bandes I.R., les mêmes temps de rétention en C.P.V. à 200° (7 mn 56 s et 12 mn 22 s), et l'étude de leurs spectres R.M.N. confirme la formule moléculaire proposée sans nous donner de réelles indications sur la stéréochimie de la molécule.

Enfin le spectre R.M.N. du triester acétique préparé par action de l'acétate de sodium sur les mélanges B et B', vérifie la formule d'un triacétate dont la structure *érythro* est prouvée en C.P.V. par comparaison des temps de rétention avec celui du triacétate de l'heptane triol-1,4,5 *érythro* préparé dans la première partie. Ces temps de rétention sont absolument identiques.

Ainsi la structure *érythro* des chlorhydrines préparées est vérifiée, et la stéréospécificité de la réaction confirmée.

II - CYCLISATION ACIDE -

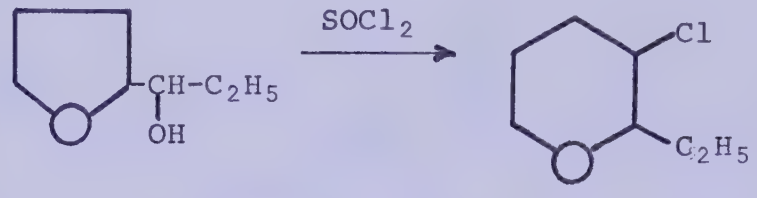
En chauffant à l'ébullition pendant quelques minutes le mélange des chlorhydrines de l'heptane triol-1,4,5 avec un peu d'acide sulfurique concentré, on recueille par distillation un produit brut incolore que la C.P.V. préparative permet de séparer en deux composés d'égales proportions, résultant de la déshydratation des deux chlorhydrines isomères.



En C.P.V. (QF 1 - 150°), le produit qui possède le temps de rétention le plus faible (10 mn) est l'éthyl-2 chloro-3 tétrahydropyranne *trans* (a,a) identifié par comparaison avec celui préparé par O. RIOBE (4) ; son spectre infra rouge aux bandes fines et étroites est caractéristique des composés tétrahydropyranniques.

Le second produit (11 mn 48 s) est l'époxy-1,4 chloro-5 heptane (n_D^{20} = 1,4525) identifié par ses spectres infrarouge et de R.M.N.

En vue d'établir une comparaison, nous avons essayé de préparer directement ce dérivé chloré tétrahydrofurannique, à partir de l'époxy-1,4 heptanol-5 par action de $SOCl_2$ en présence de pyridine ; dans cette réaction nous avons isolé, avec un très faible rendement, l'éthyl-2 chloro-3 tétrahydropyranne qui correspond à un agrandissement du cycle. O. RIOBE avait déjà signalé ces difficultés de préparations avec le butyl tétrahydrofuryl carbinol (4) où le rendement en produit brut ne dépassait pas 20 % :

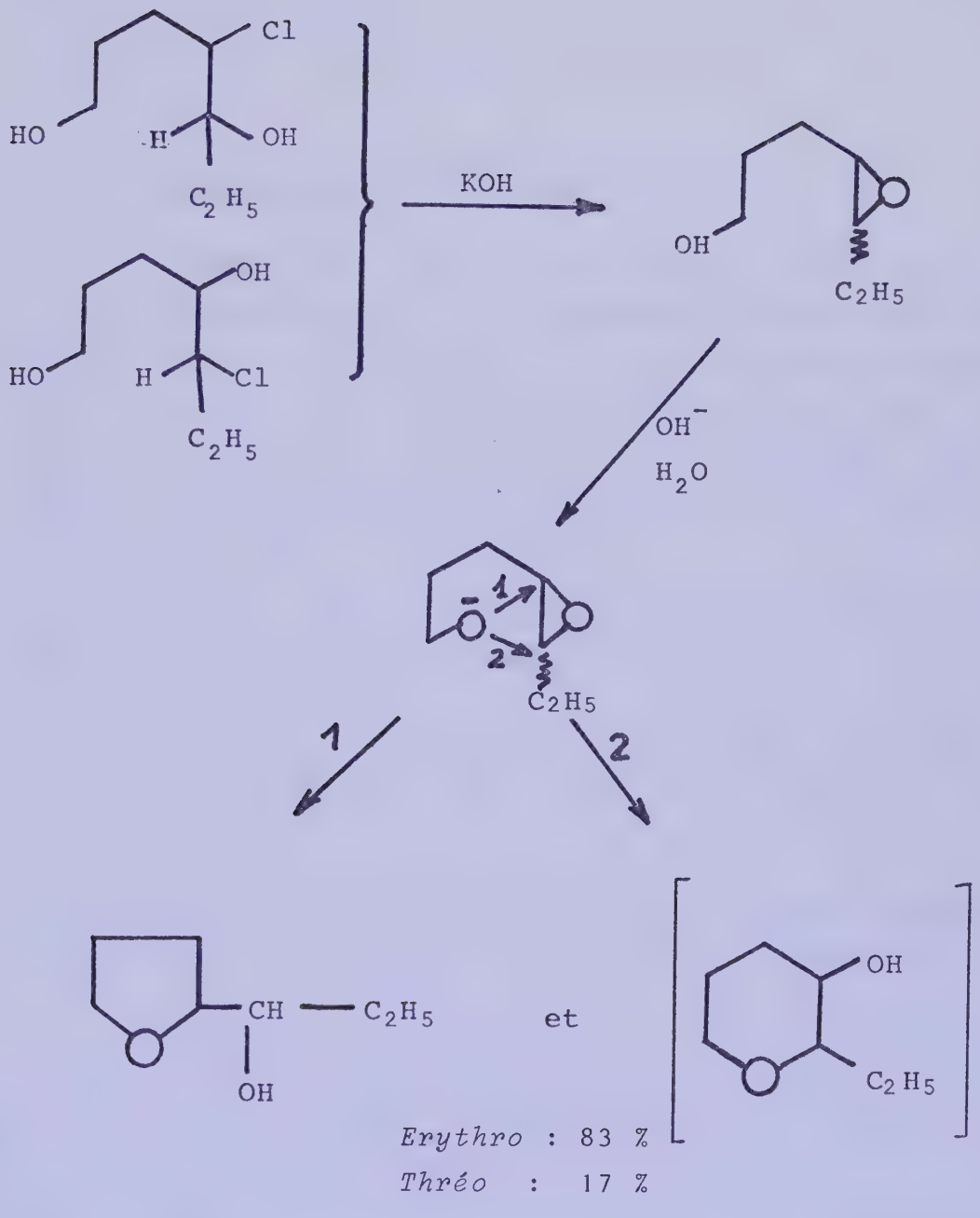


N.B. - Les résultats chromatographiques sont comparables pour les radicaux CH_3 , $n.C_3H_7$, $n.C_4H_9$; on peut séparer à chaque fois un dérivé tétrahydropyrannique chloré et un dérivé tétrahydrofurannique chloré.

III - CYCLISATION BASIQUE -

Cette réaction, effectuée par la potasse sèche en milieu éthéré, permet de recueillir, avec un rendement médiocre, un produit incolore peu mobile, dont le spectre I.R. est identique à celui d'un échantillon authentique d'α-éthyl tétrahydrofuryl carbinol préparé dans la deuxième partie de notre travail 10bA , et dont le chromatogrammme révèle environ 83 % d'isomère *érythro* et 17 % d'isomère *thréo*. Ces pourcentages sont à peu près identiques pour les autres radicaux étudiés. A chaque fois, nous observons la formation des deux diastéréoisomères ; nous les avons d'ailleurs séparés en chromatographie préparative. Les résultats sont consignés dans la partie expérimentale.

Le schéma possible de la réaction serait alors :



Erythro : 83 %

Thréo : 17 %

Pour les deux chlorhydrines isomères, il y a passage intermédiaire par un même époxyde ; théoriquement, nous devrions avoir formation d'un tétrahydropyrannol, mais nous ne l'avons pas mis en évidence, et par conséquent l'attaque selon 2 ne doit pas avoir lieu.

La présence d'un plus grand pourcentage d'isomère *érythro* semble dû au jeu des deux substitutions nucléophiles du second ordre entraînant une assez forte rétention de configuration, lors de cette cyclisation.

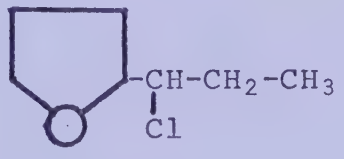
IV - PYROLYSE DES CHLORHYDRINES -

Comme nous l'avons déjà indiqué, l'injection dans le chromatographe du mélange constitué par les deux chlorhydrines isomères de l'heptane triol-1,4,5 provoque des hétérocyclisations par élimination d'hydracide et d'eau ; trois produits ont pu être séparés. Nous les retrouvons aussi dans la pyrolyse sous azote en ballon de Claisen, suivie d'une séparation chromatographique.

Leurs temps de rétention sont identiques, mais non leurs pourcentages respectifs.

Nous avons identifié successivement, par ordre d'élution chromatographique, les dérivés tétrahydrofuranniques suivants :

- l'époxy-1,4 chloro-5 heptane, déjà obtenu précédemment par action de H_2SO_4 sur le mélange des chlorhydrines



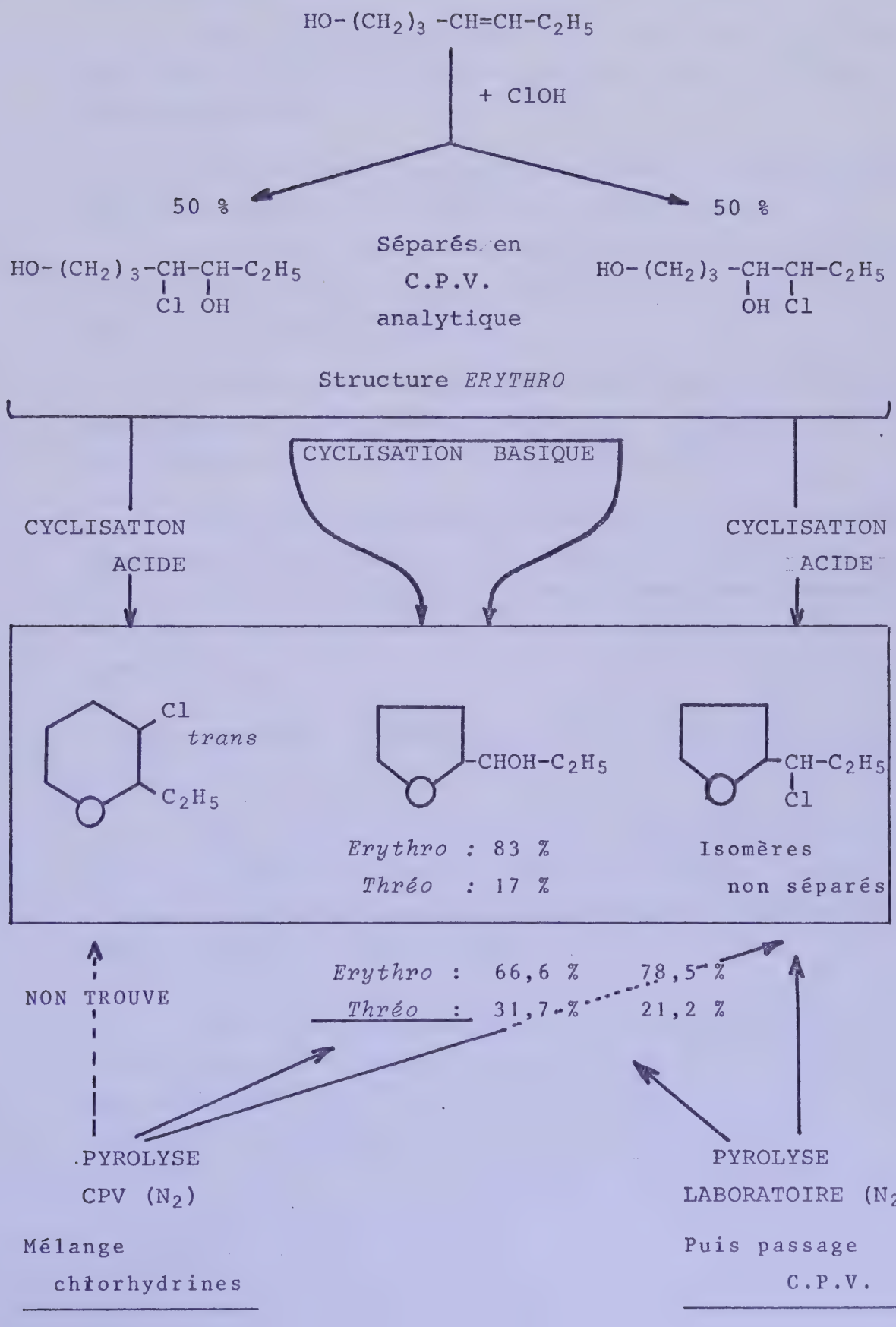
14

C'est un mélange possible des deux isomères *érythro* et *thréo* que nous ne pouvons séparer.

- l'époxy-1,4 hydroxy-5 heptane *thréo* 10bT
- l'époxy-1,4 hydroxy-5 heptane *érythro* 10bE

Tous les résultats obtenus sont schématisés dans le TABLEAU XX.

TABLEAU XX


HO-(CH2)3-CH=CH-C2H5
+ ClOH
50 %
50 %
HO-(CH2)3-CH-CH-C2H5
Cl OH
Séparés en
C.P.V.
analytique
HO-(CH2)3-CH-CH-C2H5
OH Cl
Structure ERYTHRO
CYCLISATION BASIQUE
CYCLISATION
ACIDE
CYCLISATION
ACIDE
Cl
trans
C2H5
-CHOH-C2H5
CH-C2H5
Cl
Erythro : 83 %
Thréo : 17 %
Isomères
non séparés
NON TROUVE
Erythro : 66,6 % 78,5 %
Thréo : 31,7 % 21,2 %
PYROLYSE
CPV (N2)
Mélange
chlorhydrines
PYROLYSE
LABORATOIRE (N2)
Puis passage
C.P.V.

CONFIRMATION DU MECANISME DES RESULTATS OBTENUS -

Nous avons voulu vérifier l'exactitude des résultats acquis et des structures proposées pour les différents produits obtenus.

Dans ce but, nous avons effectué la chlorohydroxylation du pentène-4 ol-1 déjà réalisée par PAUL.

Cependant, nous avons employé l'eau de Javel commerciale comme réactif, et non l'acide hypochloreux obtenu à partir de la monochlorourée.

Toutes les manipulations effectuées sur les mélanges des deux chlorhydrines du type 12b et 13b, ont été tentées également sur la chlorhydrine du pentènol.

Par chlorohydroxylation du pentène-4 ol-1 à l'aide d'eau de Javel, on obtient une seule chlorhydrine ($Eb_{4,5}$ =133°); n_D^{20} = 1,4805). Ce résultat, en accord avec les travaux de PAUL, est bien confirmé par la chromatographie en phase gazeuse :

$$HO-(CH_2)_3-CH=CH_2 \xrightarrow{ClOH} HO-(CH_2)_3-\underset{OH}{CH}-CH_2Cl \quad (15)$$

Par action de l'acide sulfurique sur cette chlorhydrine, on obtient par déshydratation un produit unique : l'époxy-1,4 chloro-5 pentane (chlorure de tétrahydrofurfuryle) facilement identifiable.

Par réaction basique avec la potasse on isole un produit unique : l'époxy-1,4 pentanol-5 (alcool tétrahydrofurfurylique) ; (n_D^{20}= 1,4511 ; litt. n_D^{20}= 1,4511), et non l'époxy-1,5 pentanol-4.

Pour compléter cette étude, nous avons soumis la chlorhydrine du pentane triol-1,4,5 15 à la pyrolyse sous azote (en chauffant au bain d'huile) ; nous recueillons des mélanges qui, séparés par C.P.V. préparative, nous donnent les produits précédents correspondant à la déshydratation et la déshydrochloration de la chlorhydrine 15

Cette brève étude sur le pentène-4 ol-1 confirme bien la formation d'hétérocycles tétrahydrofuranniques et apporte ainsi un complément à l'établissement de la structure des chlorhydrines.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - ADDITION DE ClOH AUX ALCOOLS γ ETHYLENIQUES *TRANS* A PARTIR DE LA CHLOROUREE.

On prépare d'abord la chlorourée selon la méthode de Detœuf :

Dans un ballon de 1 litre, on introduit un mélange de 120 g d'urée et de carbonate de calcium pulvérulent, puis 100 cm^3 d'eau, de façon à fluidifier la masse ; le tout est refroidi à 0° et on y dirige un courant de chlore jusqu'à augmentation de 65-70 g ; l'agitation est assez vive afin d'assurer une attaque régulière du $CaCO_3$ par l'acide chlorhydrique libéré ; le contenu du ballon est ensuite étendu à 500 cm^3 environ puis filtré à la trompe sur Büchner.

A 350 cm^3 d'une telle solution renfermant 0,59 mole de $CO\begin{matrix}NHCl\\NH_2\end{matrix}$ et refroidi à 5°, on ajoute 30 g d'acide acétique, puis par petites portions et en agitant, 0,6 mole d'alcool γ-éthylénique. La réaction s'effectue assez rapidement et se manifeste par un échauffement notable (45-50°). On laisse agiter ensuite pendant 4 ou 5 heures (on peut même chauffer 1 heure au bain-marie pour assurer une réaction totale).

L'acide acétique est neutralisé par la quantité calculée de bicarbonate de sodium ; on décante, extrait à l'éther, sèche sur sulfate de sodium, puis le produit est distillé. Lors de ces distillations, nous avons observé chaque fois une brunissement très marqué vers $80°/25\,mm$.

Nous donnons les résultats de distillation des produits bruts obtenus à partir de

$$\left[HO-(CH_2)_3-CH=CH-R \quad \overset{+}{C}lOH \right]$$

$R = CH_3$	$Eb_{15} = 60°$ $Eb_{15} = 140°-145°$	$n_D^{20} = 1,4560$ $n_D^{20} = 1,4773$	
$R = C_2H_5$	$Eb_{17} = 78°$ $Eb_{16} = 138°-140°$	$n_D^{20} = 1,4553$ $n_D^{20} = 1,4792$	$d_4^{20} = 1,028$ $d_4^{20} = 1,129$
$R = n.C_3H_7$	$Eb_{18} = 90°$ $Eb_{16} = 150°$	$n_D^{20} = 1,4539$ $n_D^{20} = 1,4751$	$d_4^{20} = 1,007$ $d_4^{20} = 1,104$
$R = n.C_4H_9$	$Eb_{16} = 105°-110°$ $Eb_{13} = 145°-150°$	$n_D^{20} = 1,4527$ $n_D = 1,4710$	$d_4^{20} = 0,987$ $d^{20} = 1,068$

II - ADDITION DE ClOH OBTENU A PARTIR DE L'EXTRAIT D'EAU DE JAVEL COMMERCIALE A 48° CHLOROMETRIQUE.

Dans un ballon de 1 litre, bitubulé, comportant un système d'agitation mécanique, on introduit :

1 mole de composé éthylénique,
150 g de phosphate monopotassique,
200 cm^3 d'eau.

L'ensemble est refroidi et, en maintenant la température inférieure à 0°, on ajoute 475 cm^3 d'eau de Javel commerciale à 48° chlorométrique (1 mole) ; l'addition dure deux heures. On laisse ensuite l'ensemble revenir à température ambiante, tout en agitant, et l'excès d'eau de Javel est détruit par une solution de bisulfite de sodium à 10 % ; on filtre sur Büchner le précipité de phosphate dipotassique, lave par l'éther ; on décante la couche éthérée, extrait le filtrat à l'éther et sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le produit brut est distillé rapidement ; les chlorhydrines sont des liquides très peu mobiles de couleur jaune pâle et d'odeur agréable. Lors de la distillation, nous avons toujours recueilli, avec les fractions à bas point d'ébullition, de l'alkyl-2 chloro-3 tétrahydropyranne *trans*, provenant sans aucun doute de la cyclodéshydratation des chlorhydrines, ainsi que de l'époxy-1,4 chloro-5 alcane.

RESULTATS :

$HO-(CH_2)_3-\underset{Cl}{CH}-\underset{OH}{CH}-CH_3$	$HO-(CH_2)_3-\underset{OH}{CH}-\underset{Cl}{CH}-CH_3$
12a ~	13a ~

Rdt. brut : 80 %

Eb_{11} = 148° ; d_4^{20} = 1,146 ; n_D^{20} = 1,4992

R.M. calc. = 37,80 ; R.M. tr. = 37,73.

Analyse : $C_6H_{13}O_2Cl$ Calc. % C 47,3 H 8,55 Cl 23,2
Tr. 47,65 8,55 23,0

Spectre I.R. : Dans CCl_4 ν_{OH} = 3350 cm^{-1} (faible)
$\nu_{OH\ liée}$ = 3572 cm^{-1}
$\nu_{OH\ libre}$ = 3613 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. : Dans CCl_4 $\delta = 1,25.10^{-6}$ (d) $|CH_3|$ (12a)
$\delta = 1,5.10^{-6}$ (d) $|CH_3|$ (13a)

Le dosage des isomères 12a et 13a est donc possible : (47 % et 53 %) ; il est confirmé par la C.P.V.

$HO-(CH_2)_3-\underset{Cl}{CH}-\underset{OH}{CH}-C_2H_5$	$HO-(CH_2)_3-\underset{OH}{CH}-\underset{Cl}{CH}-C_2H_5$
12b ~	13b ~

Rdt. brut = 77 %

Eb_{10} = 145° ; d_4^{20} = 1,122 ; n_D^{20} = 1,4775

R.M. calc. = 42,44 ; R.M. tr. = 41,96.

Analyse : $C_7H_{15}O_2Cl$ Calc. % C 50,5 H 9,15 Cl 21,35
Tr. 50,9 9,02 21,42

Spectre I.R.: Dans CCl_4 ν_{OH} = 3350 cm^{-1} (faible)
$\nu_{OH\ liée}$ = 3570 cm^{-1}
$\nu_{OH\ libre}$ = 3613 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. - Dans CCl_4

$$HO\overset{7}{—}CH_2\text{-}CH_2\overset{6}{—}CH_2\overset{5}{—}\underset{(Cl)\ (OH)}{\overset{4}{CH}}\overset{3}{—}\underset{(OH)\ (Cl)}{CH}\overset{2}{—}CH_2\overset{1}{—}CH_3$$

$\delta = 1,10.10^{-6}$ H_1

$\delta = 1,75.10^{-6}$ $H_{2,5,6}$

$\delta = 3,65.10^{-6}$ $H_{3,7}$

$\delta = 3,90.10^{-6}$ H_4

Le dosage des deux isomères est difficile ; il semble toutefois que l'on ait 50 % environ de chacune des formes.

12c 13c

Rdt. brut : 66 %

Eb_{12} = 156° d_4^{20} = 1,090 n_D^{20} = 1,4756

R.M. calc. = 47,05 ; R.M. tr. = 46,75

Analyse : $C_8H_{17}O_2Cl$ Calc. % C 53,00 H 9,41 Cl 19,71

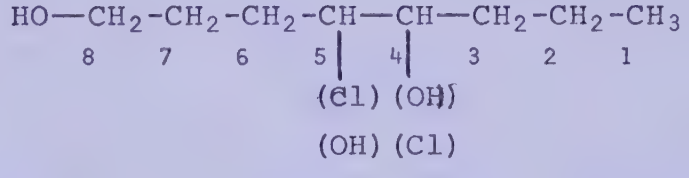
Tr. 52,25 9,30 20,60

Spectre I.R.- Dans CCl_4 ν_{OH} = 3350 cm^{-1} (f)

$\nu_{OH\ liée}$ = 3568 cm^{-1}

$\nu_{OH\ libre}$ = 3612 cm^{-1}

Spectre de R.M.N.- Dans CCl_4



La formule est bien confirmée, mais le spectre est difficile à interpréter :

$\delta = 1.10^{-6}$ ..... CH_3

$\delta = (1,34-2).10^{-6}$ .. H_2 , H_3 , H_6 , H_7 massif non résolu

$\delta = 3,7.10^{-6}$ ..... H_8 , H_4 , H_5 massif non résolu

$HO-(CH_2)_3-\underset{Cl}{CH}-\underset{OH}{CH}-n.C_4H_9$ + $HO-(CH_2)_3-\underset{OH}{CH}-\underset{Cl}{CH}-n.C_4H_9$

12d ~ 13d ~

Rdt brut = 80 %

Eb_2 = 139°-142° d_4^{20} = 1,055 n_D^{20} = 1,4735

R.M. calc. = 51,68 ; R.M. tr. = 52,40

Analyse : $C_9H_{19}O_2Cl$: Calc. % C 55,5 H 9,76 Cl 17,85

Tr. 55,2 9,7 18,5

Spectre I.R. - Dans CCl_4 ν_{OH} = 3355 cm^{-1} (f)

$\nu_{OH\ liée}$ = 3570 cm^{-1}

$\nu_{OH\ libre}$ = 3615 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. - Dans CCl_4

$$\underset{9}{HO}-\underset{8}{CH_2}-\underset{7}{CH_2}-\underset{6}{CH}(Cl)(OH)-\underset{5}{CH}(OH)(Cl)-\underset{4}{CH_2}-\underset{3}{CH_2}-\underset{2}{CH_2}-\underset{1}{CH_3}$$

Comme précédemment la formule est bien confirmée.

$\delta = 0,91.10^{-6}$ CH_3

$\delta = (1,47-1,78).10^{-6}$ H_2 , H_3 , H_4 , H_7 , H_8 massif non résolu

$\delta = 3,75.10^{-6}$ H_5 , H_6 , H_9 massif non résolu

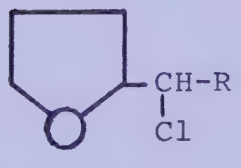
III - CYCLISATION PAR L'ACIDE SULFURIQUE -

Mode opératoire : Dans un ballon de 50 cm^3, on verse 2 à 3 g du mélange des chlorhydrines du type 12 et 13, une goutte d'acide sulfurique concentré ; on porte l'ensemble à reflux pendant quelques minutes et on distille. Après traitement habituel, le produit est rectifié.

Les mélanges (2 *trans* + 14) sont séparés en chromatographie préparative (colonne QF1/Silicone ; température : 150° environ ; gaz vecteur : N_2 ; Débit : 30 ml/mn). Nous recueillons d'abord les alcoyls-2 chloro-3 tétrahydropyrannes *trans* :

R		CH_3	C_2H_5	$n.C_3H_7$	$n.C_4H_9$
n_D^{20}	Tr.	1,4538	1,4555	1,4567	1,4580
	Litt.(4)	1,4543	1,4559	1,4565	1,4586

Le deuxième produit séparé a été caractérisé par l'étude des spectres de R.M.N.



R	CH_3	C_2H_5	$n.C_3H_7$	$n.C_4H_9$
n_D^{20}	1,4520	1,4525	1,4549	1,4555

IV - CYCLISATION BASIQUE -

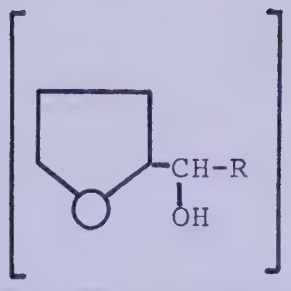
Cette réaction conduit à la formation de dérivés tétrahydrofuranniques sans formation apparente de tétrahydropyrannol.

Mode opératoire : On porte à reflux pendant 4 à 5 heures 0,1 mole de mélange de chlorhydrines, 0,5 mole de potasse finement pulvérisée, 250 cm^3 d'éther anhydre. On filtre, et on élimine la base par lavage à l'eau jusqu'à pH 7. On distille ensuite sous pression réduite.

Pour séparer les produits que la distillation ordinaire ne permet pas d'isoler, nous avons utilisé en chromatographie une colonne QF1/silicone sur Chromosorb W60/80 (longueur : 3 m.). Vers 150° les temps de rétention sont de l'ordre de 15 à 20 mn. Les différents produits sont recueillis par C.P.V. préparative.

Les dérivés *érythro* et *thréo* possèdent les indices de réfraction, les bandes I.R. et les temps de rétention en C.P.V. suivants (TABLEAU XXI).

TABLEAU XXI



		n_D^{20}	C-OH (cm^{-1})	C-O-C (cm^{-1})	t_R
CH_3	*Thréo*	1,4470	3440	1050	135° 14 mn 20 s
	Erythro	1,4487	3420	1060	16 mn 10 s
C_2H_5	*Thréo*	1,4480	3450	1040 - 1065	150° 18 mn 15 s
	Erythro	1,4516	3440	1030 - 1065	21 mn 30 s
$n.C_3H_7$	*Thréo*	1,4485	3440	1020 - 1060	150° 50 mn
	Erythro	1,4519	3425	1060	61 mn
$n.C_4H_9$	*Thréo*	1,4480	3442	1030 - 1060	210° 21 mn
	Erythro	1,4532	3430	1040 - 1060	24 mn

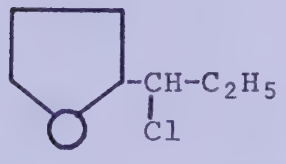
Tous les spectres I.R. de ces composés présentent l'épaulement caractéristique des noyaux furanniques vers 2730 cm^{-1}.

D'autre part, tous les spectres de R.M.N. sont en accord avec les formules proposées ; ils sont identiques aux spectres de R.M.N. des composés étudiés dans la seconde partie de notre travail (type 10).

V - PYROLYSE -

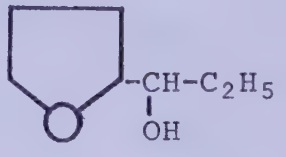
Cette expérience a été réalisée dans le cadre de l'étude particulière pour R = C_2H_5. Les produits obtenus ont été décrits dans la partie théorique.

Mode opératoire : Dans un ballon de Claisen plongé dans un bain d'huile, on distille directement le mélange des deux chlorhydrines sous courant d'azote ; l'élimination de HCl est mise alors en évidence ; le distillat recueilli est traité par une solution de bicarbonate de sodium à 10 %, puis extrait à l'éther et séché sur sulfate de sodium. La rectification, puis l'étude C.P.V., permettent de séparer les composés suivants :



14b

et



10bE + 10bT

dont les caractéristiques ont déjà été indiquées aux § III et IV de cette partie expérimentale.

Rappelons que lors de l'injection du mélange des chlorhydrines dans le chromatographe, on a pu récupérer ces produits ; les chlorhydrines ont donc subi une hétérocyclisation lors de leur passage dans la colonne.

VI - PREPARATION DES ACETATES, DIACETATES CHLORES ET TRIACETATES (A, A', B, B', C) -

a) . Préparation de l'acétate de l'heptène-4 ol-1 .

Nous avons utilisé la méthode décrite par PAUL et TCHELITCHEFF (50) et reprise par RIOBE (4);les constantes de cet acétate $|Eb_9 = 75°-77°$; $n_D^{20} = 1,4310$; (Rdt 89 %)| sont en accord avec les résultats obtenus |litt. (4)|.

b) . Chlorohydroxylation de l'acétate de l'heptènol .

Elle a été effectuée dans des conditions semblables à celle de la chlorohydroxylation des alcools γ-éthyléniques (méthode à l'eau de Javel).

Mélange A' - $CH_3COO-(CH_2)_3-\underset{\underset{(OH)}{|}}{\overset{(Cl)}{|}}CH_a-\underset{\underset{(Cl)}{|}}{\overset{(OH)}{|}}CH_b-C_2H_5$

$Eb_{17} = 156°-157°$; $n_D^{20} = 1,4608$; $d_4^{20} = 1,126$

R.M. calc. = 51,60 ; R.M. tr. = 50,80

Mélange B - obtenu par action de l'anhydride acétique sur le mélange A (12b + 13b).

$$CH_3-COO-(CH_2)_3-\underset{\underset{(OCOCH_3)}{|}}{\overset{(Cl)}{|}}CH-\underset{\underset{(Cl)}{|}}{\overset{(OCOCH_3)}{|}}CH-C_2H_5$$

$Eb_{22} = 147°-152°$; $n_D^{20} = 1,4523$; $d_4^{20} = 1,104$

R.M. calc. = 61,28 ; R.M. tr. = 61,17

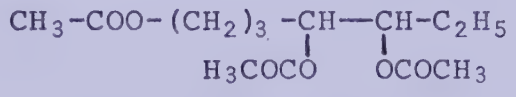
Mélange B' - obtenu par action de l'anhydride acétique sur le mélange A'

$$CH_3-COO-(CH_2)_3-\underset{\underset{(OCOCH_3)}{|}}{\overset{(Cl)}{|}}CH-\underset{\underset{(Cl)}{|}}{\overset{(OCOCH_3)}{|}}CH-C_2H_5$$

Eb_{20} = 150° ; n_D^{20} = 1,4515 ; d_4^{20} = 1,102

Les spectres I.R. et les chromatogrammes de C.P.V. des mélanges B et B' sont identiques.

Triacétate de l'heptane triol C



obtenu par action de l'acétate de sodium sur les mélanges B ou B'.

Eb_{15} = 165° ; n_D^{20} = 1,4415 ; d_4^{20} = 1,064.

Les spectres I.R. et les temps de rétention en C.P.V. du triacétate obtenu et du triacétate *érythro* préparé dans la première partie de ce travail, sont identiques.

Cette identité a également été prouvée dans le cas où R = n.C_3H_7.

Eb_{12} = 155° ; n_D^{20} = 1,4440 ; d_4^{20} = 1,057 (voir : 1ère partie, p. 28).

R.M. calc. = 72,01 ; R.M. tr. = 72,45

°

° °

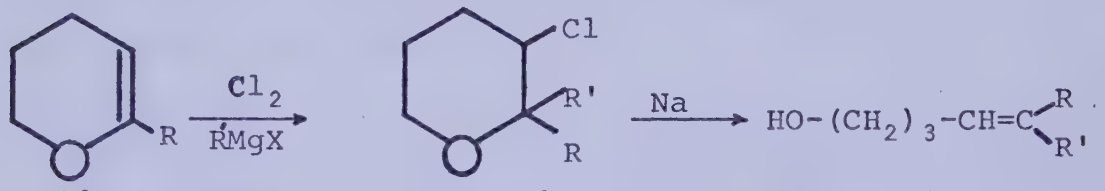
QUATRIEME PARTIE

ESSAIS D'HYDROXYLATION ET DE CHLOROHYDROXYLATION DES ALCOOLS PRIMAIRES γ-ETHYLENIQUES δ-RAMIFIES

La préparation des alcools γ-éthyléniques δ-ramifiés

$$HO-(CH_2)_3-CH=C\begin{matrix}R\\R'\end{matrix} \qquad \underset{\sim}{19}$$

exige la coupure par les métaux alcalins des dialkyl-2,2 chloro-3 tétrahydropyrannes, eux-mêmes préparés par voie normale à partir des alkyl-2 dihydro-5,6 4H pyrannes.



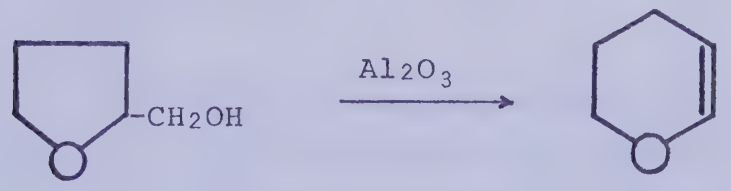
16 ~ 18 ~ 19 ~

I - PREPARATION DES ALKYL-2 DIHYDRO-5,6 4H PYRANNES - 16

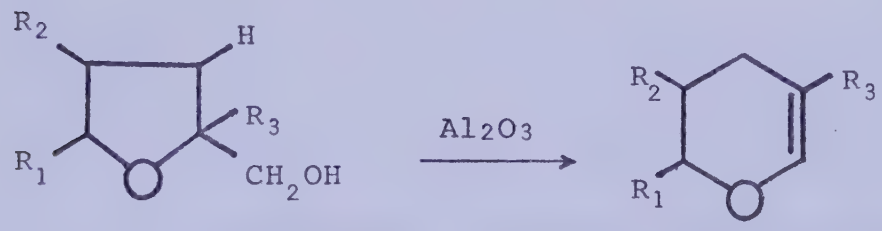
Dès 1896, PERKIN et LIPP (54, 55) avaient envisagé de préparer le méthyl-2 dihydropyranne à partir de l'alcool acétobutylique ; en effet, la plupart des composés 4H dihydropyranniques sont formés par cyclisation d'alcools ou d'acides δ-cétoniques, de cétones δ-halogénées, par condensation d'aldéhydes ou de cétones α-éthyléniques avec des éthers vinyliques (72).

On pouvait envisager la préparation des alkyl-2 dihydropyrannes par déshydratation d' α-alkyltétrahydrofurylcarbinols, en présence de catalyseurs qui sont le plus souvent des oxydes difficilement réductibles ; l'action catalytique peut alors provoquer des modifications du squelette carboné.

On suivait ainsi la voie ouverte par PAUL (56), qui, déshydratant sur alumine l'alcool tétrahydrofurfurylique, obtint le dihydro-2,3 pyranne.



Cette réaction appliquée à différents dérivés de substitution de l'alcool tétrahydrofurfurylique, a toujours conduit à des dérivés dihydro-4H pyranniques dans le cas des alcools primaires (57).

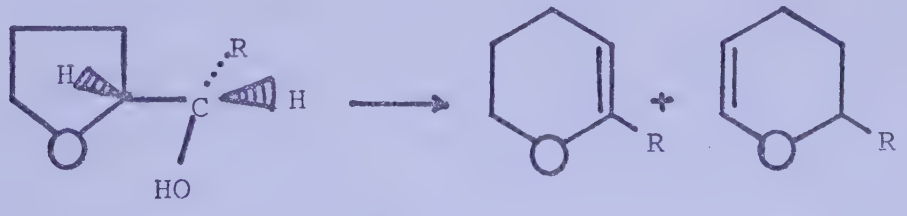


Son extension à un alcool secondaire de la série tétrahydrofurannique (58, 59) devait donner des résultats analogues.

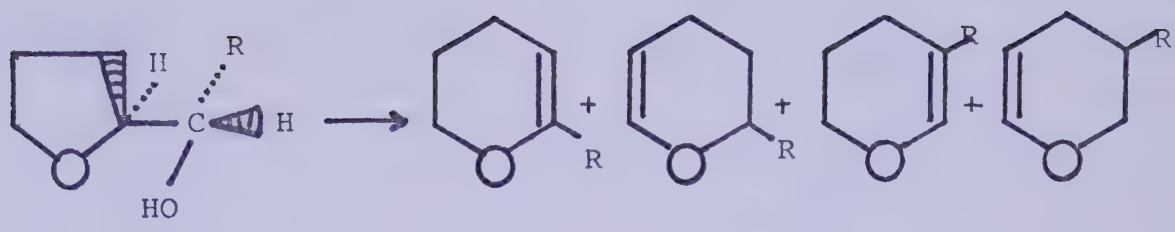
DESCOTES et LAÏLY (60), en déshydratant sur alumine quelques α-alkyl tétrahydrofuryl carbinols ont observé que la position des substituants des dihydropyrannes isomères formés, dépendait de la configuration des alcools traités.

Les alcools de configuration *érythro* conduisent à deux dihydropyrannes isomères substitués respectivement en 2 et 6, et ceux de configuration *thréo* à quatre isomères dihydropyranniques respectivement substitués en 3 et 5.

Erythro



Thréo



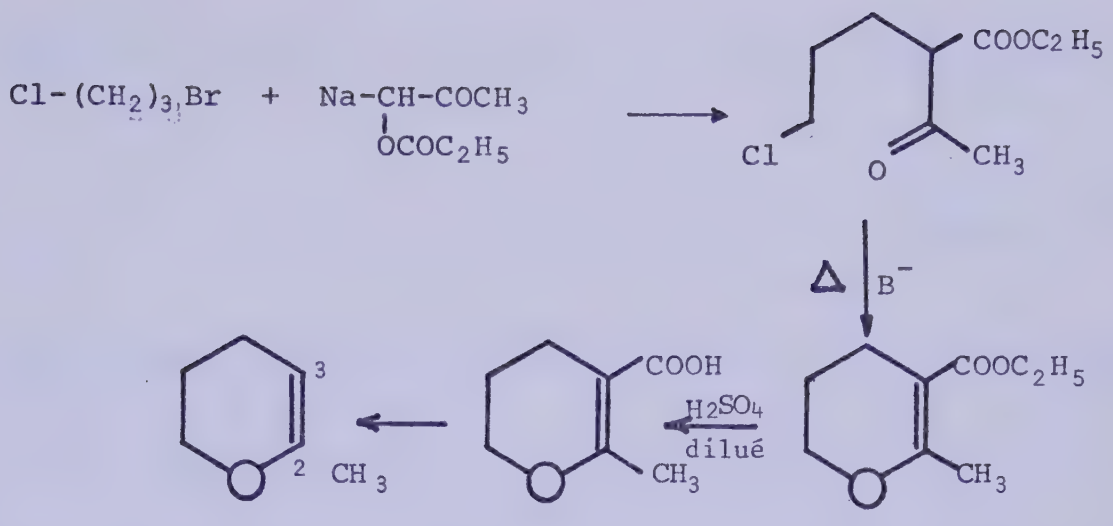
Il s'agit là d'une transposition du type WAGNER-MEERWEIN. Ce type de déshydraration aurait pu être envisagé dans notre cas, puisque nous disposions de grandes quantités d' α-éthyl tétrahydrofurylcarbinol 10bE de structure *érythro* provenant de la déshydratation des triols-1,4,5 *érythro* obtenus par hydroxylation performique (cf. IIème partie). Nous l'avons laissé de côté pour l'instant, car nous avions besoin de matière première importante pour la suite des opérations et la séparation des produits de la réaction n'est pas aisée à l'échelle macromoléculaire.

La plupart des chercheurs utilisent souvent, dans la préparation du méthyl-2 dihydro-5,6 4H pyranne, la technique de PERKIN améliorée par MONTAIGNE (61) ou par GOL'MOV (62). MONTAIGNE signale également les travaux de RIOBE (4) qui réalisa la déshydrochloration des méthyl-2 et butyl-2 chloro-3 tétrahydropyrannes par la potasse en milieu diéthylène glycol ; deux formes dihydropyranniques isomères avaient été dosées.

Nous avons pour notre part, utilisé trois grands modes de préparation, en constatant que certains ne sont applicables qu'au radical CH_3.

1°) - Technique de PERKIN reprise par MONTAIGNE -

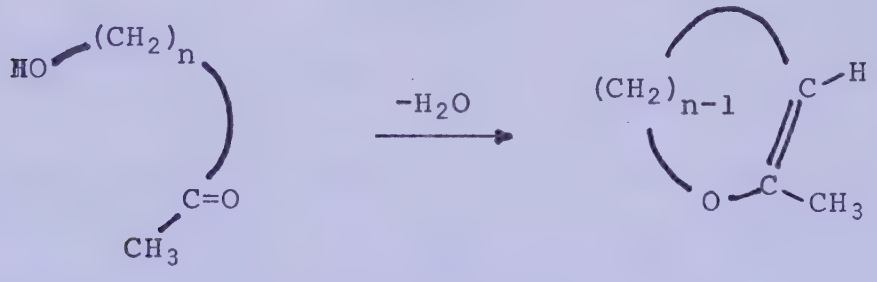
Le schéma réactionnel est le suivant :



Les constantes des produits préparés sont conformes à celles de MONTAIGNE.

2°) - Technique de cyclisation d'alcools δ-cétoniques -

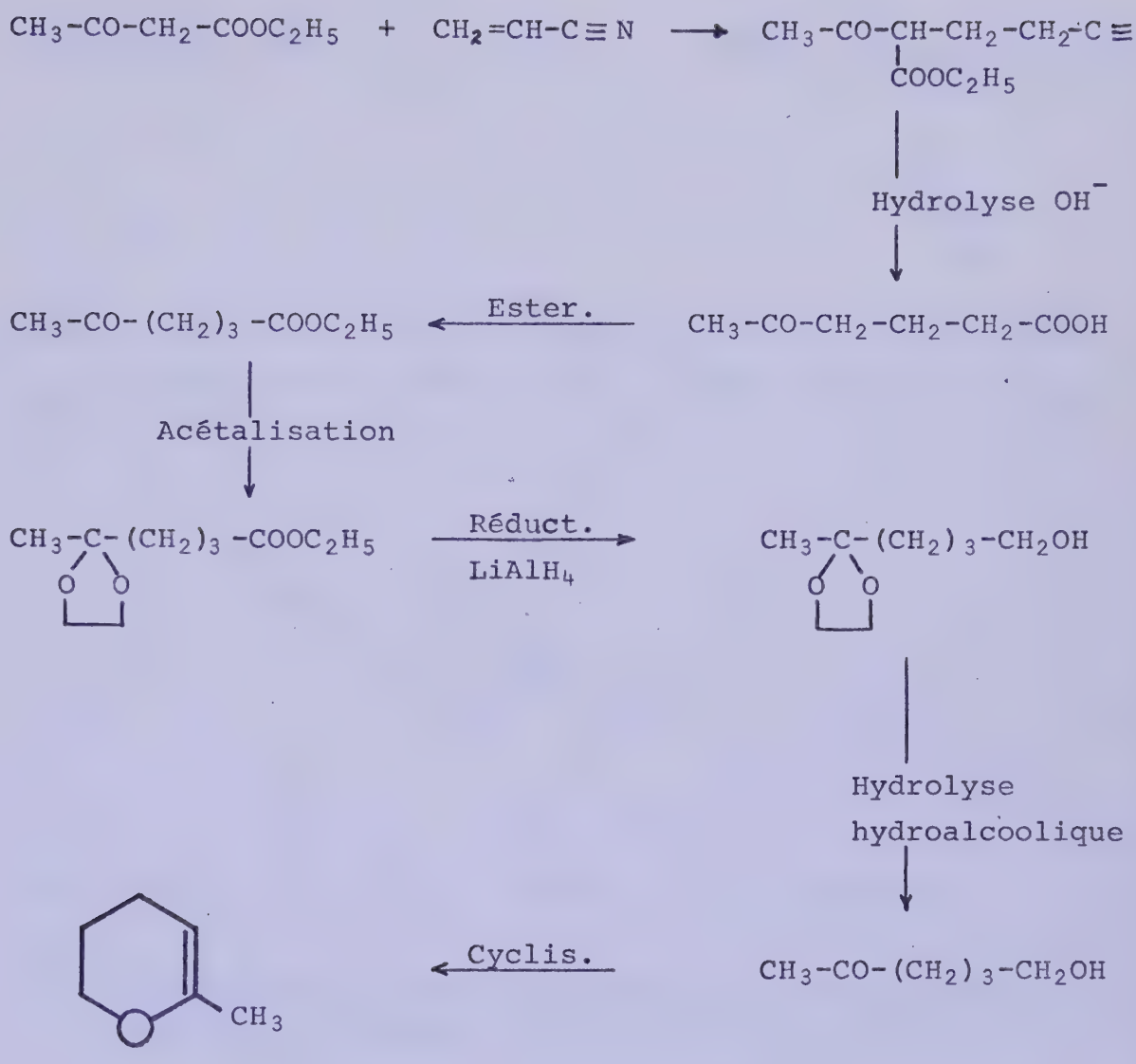
La synthèse d'oxacyclènes-2 substitués en α de l'hétéroatome peut être envisagée d'après les travaux de LIPP (65), de WILSON et ATEN (66) et BAKASSIAN (42), par cyclodéshydratation de cétols saturés suivant la réaction



Cette hétérocyclisation a été signalée pour n = 3 et 4, mais il est très difficile de séparer le méthyl-2 dihydro -5,6 4H pyranne formé du cétol de départ. Toutefois, dans le cas où R = C_6H_5 , BAKASSIAN a bien isolé le phényl-2 dihydro-5,6 4H pyranne.

Deux essais ont été tentés :

a). Réaction du type Michaël.

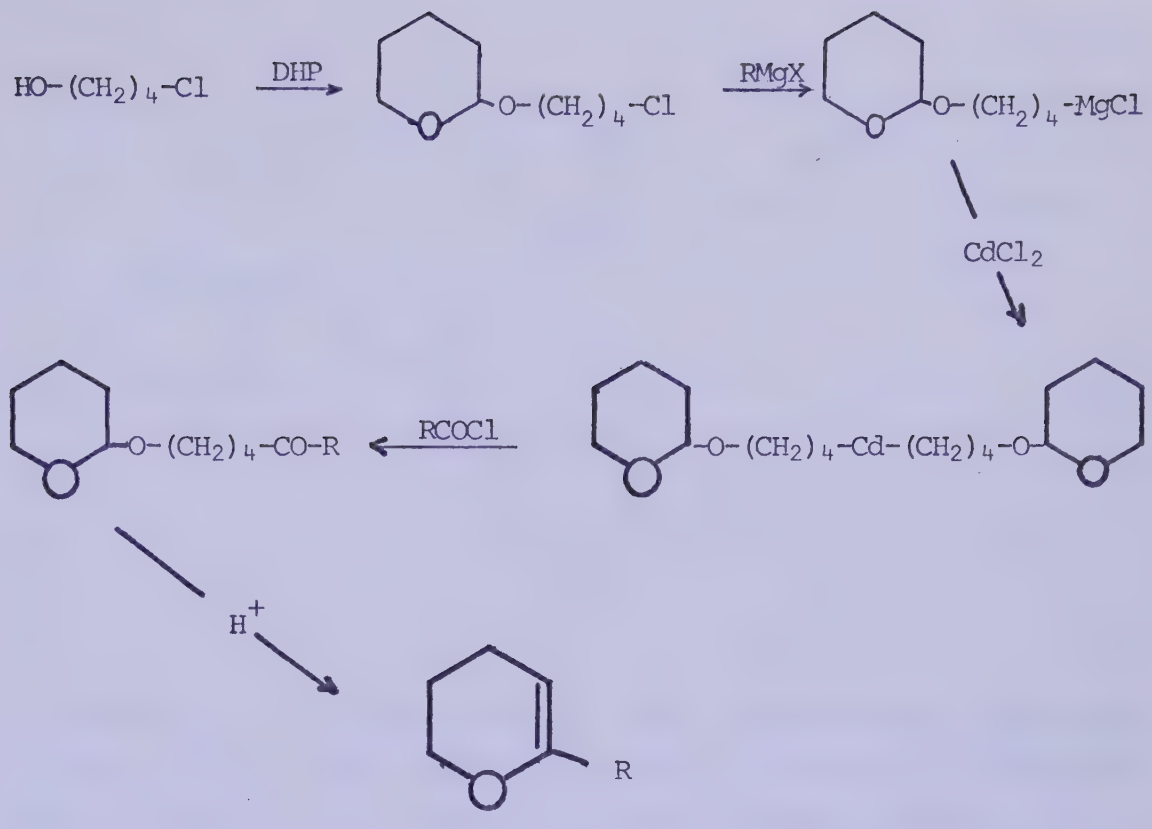


Nous avons obtenu très peu de méthyl dihydropyranne, le rendement de la synthèse étant très faible. Toutefois, nous avons pu l'identifier par comparaison avec le produit préparé selon la méthode de Montaigne.

b). Réaction à l'aide des organométalliques.

Avec RIOBE (‡) nous avons essayé une synthèse par cyclisation d'alcools cétoniques obtenus selon la séquence suivante :

(‡) - Travaux en cours.



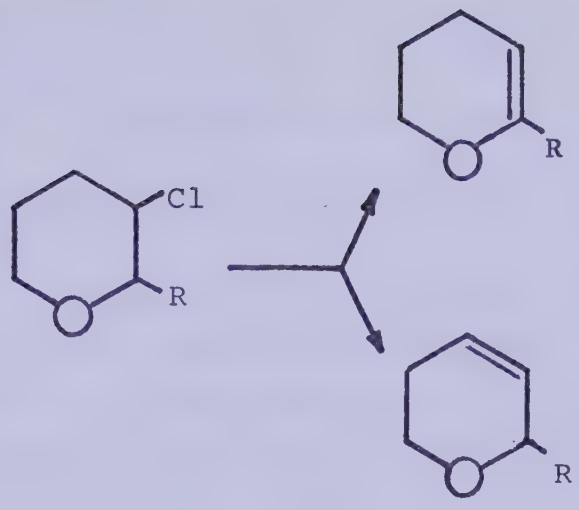
Les résultats sont, pour l'instant, assez médiocres.

3°) - Techniques de déshydrochloration d'alkyl-2 chloro-3 tétrahydropyrannes.- Essais d'isomérisation -

a). Par l'éthylate de sodium.

L'action de la potasse glycolique (4) donnant de médiocres résultats en dérivés dihydro 4H pyranniques, en particulier avec les isomères *trans*, RIOBE a entrepris alors la déshydrochloration des mélanges d'alkyl-2 chloro-3 tétrahydropyrannes isomères, avec les radicaux alkyl : C_2H_5 , n.C_3H_7 , n.C_4H_9 , par l'éthylate de sodium en excès (2M/M), à l'autoclave à 180° pendant 6 heures (63).

Cet enlèvement d'acide chlorhydrique conduit à deux isomères :



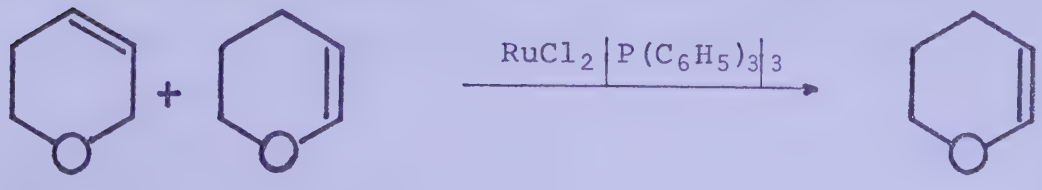
alkyl-2
dihydro-5,6 4H pyranne
16
~

alkyl-2
dihydro-5,6 2H pyranne
17
~

Le dosage de ces deux isomères a été effectué par addition d'une solution tétrachlorocarbonique de brome, en admettant que la liaison vinylique soit seule saturée d'abord. Il a aussi été effectué par la méthode au chlorhydrate d'hydroxylamine (70). La forme 16 ne dépasse guère 30 %.
~

Nous avons repris ces travaux. L'enrichissement en forme vinylique 16 a été réalisé par action du tertiobutylate de potassium sur le mélange 16 + 17 , à l'autoclave à 170°, en présence d'alcool tertiobutylique, pendant des périodes variant de 6 à 24 heures. On atteint alors 46 % de forme vinylique. Ce genre d'isomérisation avait été tenté par PAUL, FLUCHAIRE et COLLARDEAU sur le dihydro-2,5 furanne ; ces auteurs obtenaient le dihydro-2,3 furanne pur avec d'excellents rendements (70).
~ ~

REMARQUE : Un travail récent d'isomérisation par un catalyseur à base de ruthénium, sur le dihydro-5,6 2H pyranne, a été publié par FINCKE, BOHR et STAEGER (69).

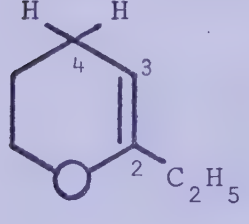


Nous avons essayé cette réaction sur le méthyl-2 dihydro-5,6 2H pyranne, en utilisant le benzène puis le toluène comme solvant. Nous n'avons pas obtenu, jusqu'à présent, l'isomérisation espérée.

b). Par le tertiobutylate de potassium.

Compte tenu des résultats précédents, nous avons alors soumis directement le mélange *cis-trans* des alkyl-2 chloro-3 tétrahydropyrannes à l'action directe du tertiobutylate de potassium sans solvant. L'opération est réalisée dans un autoclave d'acier à 150°, pendant 4 à 5 heures. Après reprise à l'eau, décantation et extraction, le mélange est distillé.

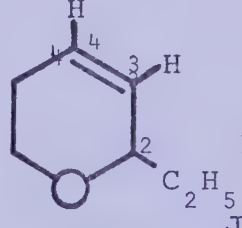
Le dosage (67) révèle la présence de 50 % en dérivé vinylique, sauf pour le radical méthyl où la proportion atteint 66 %. Les spectres de R.M.N. effectués sur les éthyl-dihydropyrannes confirment ce dosage et donnent les résultats suivants :



δ_{H_3} = 4,40 ppm (t)

J_{3-4} = 5 Hz

16b



δ_{H_2} = 3,65 ppm (m)

H_{3-4} = 5,70 ppm (m)

J_{3-4} = 4 Hz

17b

Cette méthode s'est avérée particulièrement commode et rapide. Elle conduit à des alkyl dihydropyrannes avec un bon rendement . Malheureusement, les deux isomères n'ont pu être séparés avec les moyens mis à notre disposition.

N.B.- Cette même réaction a été tentée en utilisant le D.M.S.O., solvant favorable à la déshydrohalogénation (68), mais les résultats n'ont pas été améliorés. La présence du D.M.S.O. rend aussi la récupération difficile.

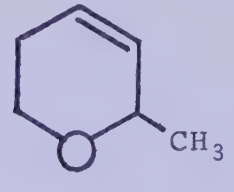
ETUDE PARTICULIERE

DES METHYL-2 DIHYDRO-5,6 PYRANNES 16a ~ et 17a ~

Dans un premier temps nous avons préparé selon la méthode de MONTAIGNE, le méthyl-2 dihydro-5,6 4H pyranne, afin de posséder un produit pur de référence. C'est également cette méthode qui nous a permis de préparer cette matière première en quantité suffisante pour les études suivantes.

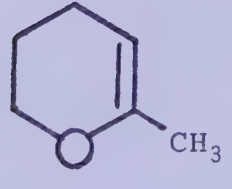
Préparé par déshydrochloration à partir des méthyl-2 chloro-3 tétrahydropyrannes isomères, par action du tertiobutylate de potassium, de l'éthylate de sodium ou de la potasse glycolique, le méthyl-2 dihydropyranne se présente toujours comme un mélange d'isomères dont les proportions varient assez nettement selon la technique utilisée :

17a ~



{ 60 % à partir de KOH glycolique
{ 34 % à partir de ter.BuOK

16a ~



{ 40 % à partir de KOH glycolique
{ 66 % à partir de Ter.BuOK.

Ces formes ont été dosées par spectrographie R.M.N. et identifiées par comparaison avec le spectre R.M.N. du méthyl-2 dihydro-5,6 4H pyranne pur préparé selon la technique de MONTAIGNE. Remarquons que les résultats obtenus avec le tertiobutylate de potassium confirment l'isomérisation (forme vinylique plus abondante).

Dans ce cas particulier, l'isomère allylique a pu être séparé de son isomère vinylique par hydrolyse du mélange par l'eau acidulée ; on ne récupère pas l'isomère

vinylique, mais un autre produit (Eb_{760} = 87°), dont le spectre I.R. présente :

- un épaulement caractéristique des pyrannes vers 2720 cm^{-1}
- une bande type carbonyle vers 1720 cm^{-1}
- une bande type éthylénique vers 1650 cm^{-1}
- une bande type éther vers 1050 cm^{-1}

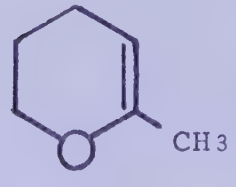
Le méthyl-2 dihydro-5,6 2H pyranne avait déjà été préparé de cette façon, mais à notre connaissance les résultats n'ont jamais été publiés (71).

Le produit 17a est purifié par distillation (Eb_{752} = 102,5°-103°).

En infrarouge la bande éthylénique n'est pratiquement pas visible ; on note toutefois une bande vers 700 cm^{-1} caractéristique des éthyléniques *cis*. Nous pensions qu'il pouvait exister des isomères axiaux ou équatoriaux dans ce produit, dus à la position du radical méthyle. L'étude R.M.N. ne nous a pas permis de les mettre en évidence.

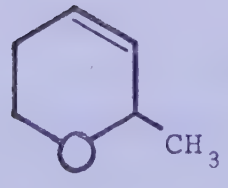
Pour comparaison nous donnons le spectre R.M.N. de l'isomère 16a et de l'isomère 17a.

16a



δ_{CH_3} = 1,68 ppm (s)
δ_{H_3} = 4,4 ppm (m)

17a

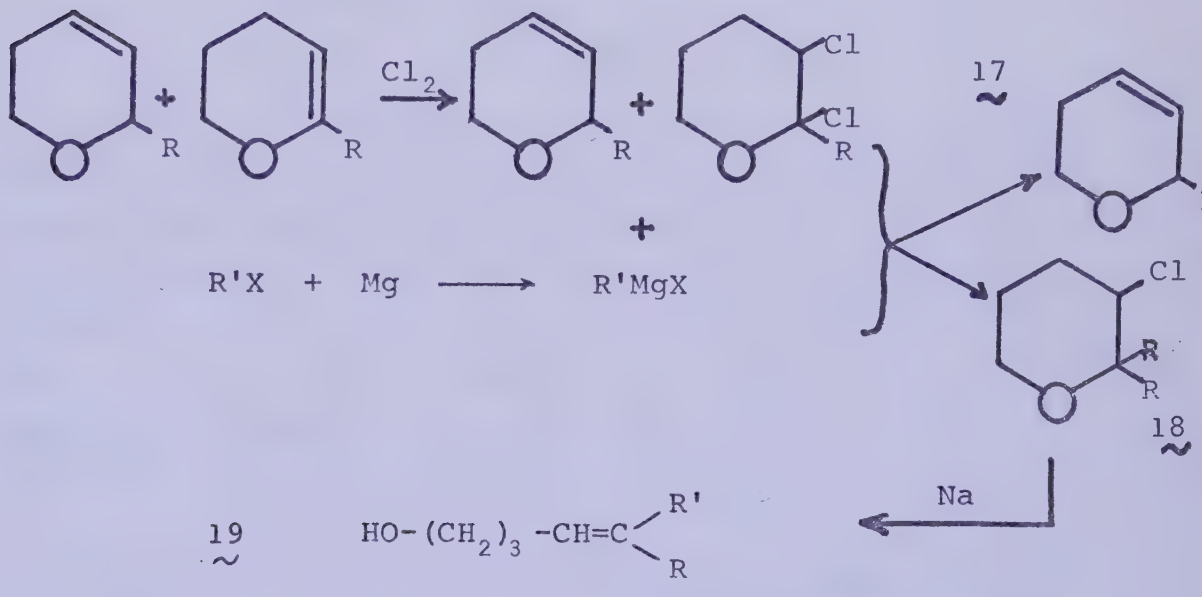


δ_{CH_3} = 1,1.10^{-6} (d)
δ_{H_4} = 5,74.10^{-6} (s)
δ_{H_2} = 3,3-3,7 . 10^{-6} (m)

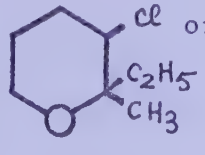
II - ETUDE DES ALCOOLS γ-ETHYLENIQUES δ-RAMIFIES -

1°) - Préparation -

La préparation des alcools γ-éthyléniques δ-ramifiés correspondants a été réalisée selon la technique classique mise au point par RIOBE, et que nous avons utilisée dans la première partie de notre travail.



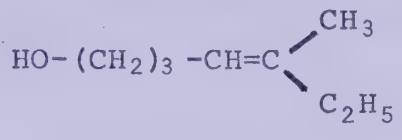
Dans cette préparation, on récupère, lors de la distillation du dérivé chloré 18, l'isomère allylique qui n'a pas réagi. Cependant, malgré la quantité calculée de chlore nécessaire pour saturer la liaison vinylique plus réactive, une addition de l'halogène sur la liaison allylique n'est pas exclue, ce qui rend plus délicate l'obtention à l'état pur des dérivés 18 et même des alcools 19.

Nous avons préparé divers alcools 19, dont les constantes, ainsi que celles des dérivés du type 18, sont consignées dans la partie expérimentale. Notons que les dérivés  ont été préparés respectivement

à partir du méthyl-2 dihydropyranne pur et des éthyl-2 dihydropyrannes isomères ; leurs constantes et leurs spectres I.R. sont identiques ; il en est de même pour les alcools γ-éthyléniques correspondants.

2°) - Essai d'hydroxylation performique -

La réaction a été effectuée sur le méthyl-5 heptène-4 ol-1 :



La technique est identique à celle que nous avons déjà décrite ; le produit obtenu après les traitements habituels est distillé ; on recueille, après élimination d'une fraction de tête, un liquide très visqueux, jaune foncé :

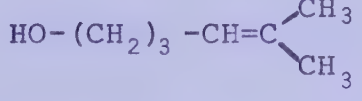
$Eb_{18} = 180°$; $n_D^{20} = 1,4723$

Analyse : $C_8H_{19}O_3$			
Calc. %	C 59,2	H 11,1
Tr. %	58,8	10,5

Le spectre I.R. présente une large bande $\nu_{OH} = 3350\ cm^{-1}$. On remarque également une faible bande $\nu_{CO} = 1720\ cm^{-1}$. Elle indique vraisemblablement la présence d'un produit de transposition se faisant spontanément sous l'action de l'acide et de la chaleur. Cette réaction fera l'objet de travaux ultérieurs.

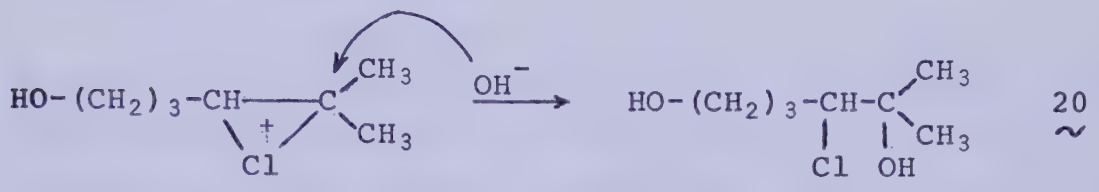
3°) - Essai de chlorohydroxylation -

Elle a été effectuée sur le méthyl-5 hexène-4 ol-1 :



en raison des facilités d'interprétation des spectres de R.M.N. qui nous permettait de mieux étudier la structure spatiale.

Nous avons utilisé une technique identique à celle employée dans la troisième partie de ce travail (p. 85) ; le mécanisme de cette addition électrophile est le même, mais ici une seule chlorhydrine semble susceptible de se former :



20 ~

On recueille par distillation un produit visqueux brun foncé :

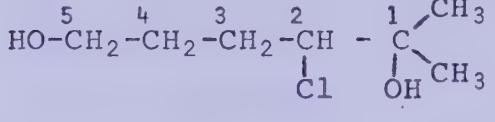
Eb_{5-6} = 130°-135° ; n_D^{20} = 1,4758 ; Rdt brut = 90 %

Analyse : $C_7H_{15}O_2Cl$

	Calc. %	C 50,5	H 8,01	Cl 21,00
	Tr. %	50,8	9,00	20,62

Spectre I.R.(dans $CHCl_3$) : ν_{OH} = 3350 cm^{-1}

Spectre R.M.N.(dans CCl_4) : il est conforme à la formule proposée et dénote la présence d'un seul composé.



δ = 1,15 ppm. 2 CH_3 ; 2 pics distincts dus à la non équivalence des deux radicaux.

δ = 1,55 à 1,85 ppm. H_3 ; H_4 multiplet

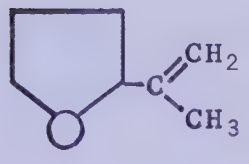
δ = 3,55 à 3,80 ppm. H_2 , H_5 multiplet.

Comme précédemment, nous avons soumis la chlorhydrine à l'action : - des bases,
- des acides,
- de la chaleur.

a). Cyclisation par la potasse de la chlorhydrine 20

En soumettant à l'action de la potasse sèche en milieu éthéré la chlorhydrine 20 , nous avons pu recueillir après traitement habituel, par distillation, un produit brut passant à 65° sous 25 mm.

La chromatographie analytique de ce composé a permis de déceler la présence de deux produits, identifiés par RMN après les avoir séparés en C.P.V. préparative. Le premier d'entre eux (25 % environ) présente en I.R. une large bande vers 1650 cm^{-1}; il s'agit du composé éthylénique suivant :

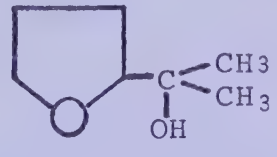


21

δ = 1,75 ppm ; 3 protons CH_3
δ = 1,78 à 2 ppm ; 4 protons en 3 et 4
δ = 3,8 à 4 ppm ; 2 protons en 5
δ = 4,15 ppm. ; 1 proton en 2
δ = 4,9 ppm ; 2 protons éthyléniques

que nous avons caractérisé par comparaison de spectres de R.M.N. avec celui proposé par LABRIT (70).

Le deuxième produit est l'α-gem-diméthyl tétrahydrofurylcarbinol normalement attendu

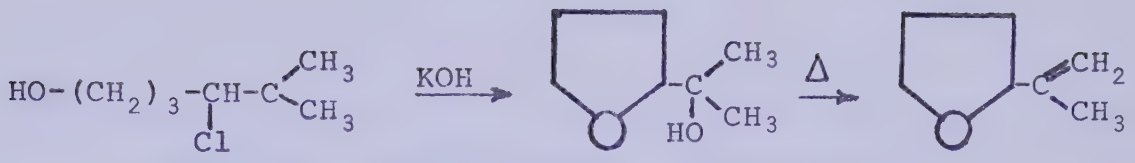


22

Il est identifié par son spectre I.R. : ν_{C-OH} = 3430 cm^{-1}
ν_{C-O-C} = 1060 cm^{-1}

et par son spectre de R.M.N. où l'échange isotopique par l'eau lourde montre bien la présence d'une bande alcool.

Il semble donc que le produit 21 se forme par déshydratation du produit 22 ; ceci confirme les résultats de LABRIT ; la seule présence de 21 indique que le produit 22 s'est bien formé. On peut alors écrire :



22 ~ 21 ~

b). Cyclisation acide de la chlorhydrine 20 ~

Réalisée par l'acide sulfurique, elle permet de séparer en chromatographie préparative deux produits nettement différents :

- produit le 1er élué (33 %) ; n_D^{20} = 1,4575.
- produit le 2ème élué (66 %) ; n_D^{20} = 1,4455.

Les spectres I.R. de ces deux produits diffèrent peu, mais les spectres de R.M.N. sont très différents.

Normalement nous devrions obtenir entre autre, le diméthyl-2,2 chloro-3 tétrahydropyranne ; mais la présence d'une bande carbonyle en I.R. laisse supposer une attaque trop violente par l'acide. L'étude par des acides de force croissante sera donc nécessaire.

c). Pyrolyse.

Elle conduit à un produit brut (n_D^{20} = 1,4585) bouillant vers 175°-177° sous pression normale ; la C.P.V. analytique distingue 5 produits différents parmi lesquels 2 principaux.

°

° °

RESULTATS EXPERIMENTAUX COMPLEMENTAIRES

I - PREPARATION D'ALKYL DIHYDROPYRANNES -

1°) - Préparation du méthyl-2 dihydro-5,6 4H pyranne selon Montaigne -

Le schéma réactionnel a été donné en partie théorique.

Les résultats obtenus sont conformes à ceux trouvés par l'auteur.

2°) - Préparation du méthyl-2 dihydro-5,6 4H pyranne selon une réaction du type Michaël.-

a). Préparation de l'ester :

$$CH_3CO-\underset{\displaystyle COOC_2H_5}{\underset{|}{CH}}-CH_2-CH_2-C\equiv N$$

|Méthode d'Albertson (67)|

Rdt = 63 % ; Eb_{24} = 170° ; n_D^{20} = 1,4470

Spectre I.R.: $\nu_{C\equiv N}$ = 2260 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ = 1730 cm^{-1} ;

ν_{C-O-C} = 1090 cm^{-1}

b). Préparation de l'acide acétobutyrique :

$CH_3-CO-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$ |Méthode de Yoho et Levine (68)|

Obtenu par hydrolyse en milieu acide ou en milieu alcalin du nitrile préparé précédemment.

Rdt = 37 % ; Eb_{12} = 150°.

Spectre I.R. : $\nu_{OH\ acide}$ = 3100 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ = 1720 cm^{-1}

c). Préparation de l'ester éthylique de l'acide acétobutyrique

$$CH_3-CO-(CH_2)_3-COOC_2H_5$$

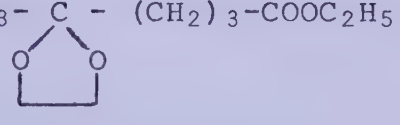
Préparé avec un rendement de 55 %, selon la technique classique, dans un grand excès d'éthanol en milieu acide :

Eb_{16} = 107°-110° ; n_D^{20} = 1,4259 ; d_4^{20} = 1,009

R.M. calc. = 40,80 ; R.M. tr. = 40,11.

Spectre I.R. : $\nu_{C=O}$ = 1730 cm^{-1} ; ν_{C-O-C} = 1080 cm^{-1}

d). Préparation du dioxolanne de l'ester acétobutyrique.



(Protection de la fonction carbonyle contre les opérations de réduction ultérieures). Il est préparé par chauffage à reflux d'un mélange de l'ester cétonique et de glycol éthylénique en présence d'acide paratoluène sulfonique, dans un séparateur deDean et Stark.

Rdt = 32 % ; Eb_{16} = 119°-120° ; d_4^{20} = 1,017 ; n_D^{20} = 1,4308

R.M. calc. = 51,12 ; R.M. tr.= 51,39.

Analyse : $C_{10}H_{18}O_4$ Calc. % C 59,3 H 8,85

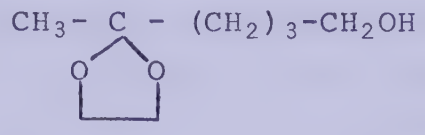
Tr. % 58,8 8,70

Spectre I.R.: $\nu_{C=O}$ = 1740 cm^{-1} ; ν_{C-O-C} = 1030-1070 cm^{-1}

ν_{OH} = 3550 cm^{-1} (faible)

La présence d'une faible bande hydroxyle pourrait correspondre à une alcoolyse partielle déjà signalée par COUSSEAU et LAMANT (73).

e). Préparation du dioxolanne alcool :



La réduction de l'ester est effectuée par l'hydrure de lithium-aluminium en milieu éthéré. Le dioxolanne alcool obtenu est un produit clair (Rdt = 44 %).

Eb_{20} = 140° ; d_4^{20} = 1,025 ; n_D^{20} = 1,4543.

R.M. calc. = 41,80 ; R.M. tr. = 42,30

Analyse : $C_8H_{16}O_3$ Calc. % C 60 H 10,0
Tr. % 61 10,3

Spectre I.R.: ν_{C-OH} = 3450 cm^{-1} ν_{C-O-C} = 1040-1080 cm^{-1}

f). Passage à l'alcool δ-cétonique :

$CH_3CO-(CH_2)_3CH_2OH$

Par hydrolyse acide du dioxolanne précédent, on obtient un liquide qui possède un spectre identique à celui de l'alcool δ-cétonique obtenu lors du traitement par l'acide sulfurique du méthyl-2 carboxy-3 dihydro-5,6 4H pyranne, intermédiaire dans la préparation de Montaigne.

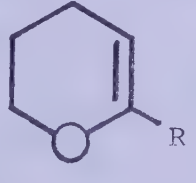
Le liquide brut, traité par l'acide sulfurique concentré, permet d'isoler un peu de méthyl-2 dihydro-5,6 4H pyranne passant vers 110° sous la pression normale. Ses constantes physiques sont identiques à celles données par Montaigne.

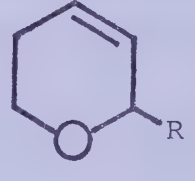
3°) - Technique de déshydrochloration d'alkyl-2 chloro-3 tétrahydropyranne -

a). Par l'éthylate de sodium.

Cette opération est réalisée à l'autoclave. On chauffe pendant plusieurs heures vers 160° le mélange d'alkyl-2 chloro-3 tétrahydropyrannes isomères et une solution d'éthylate de sodium ; on traite ensuite à l'eau, décante, extrait à l'éther et sèche sur sulfate de sodium. Nous l'avons également essayée dans un réacteur à agitation, après avoir préparé l'éthylate de sodium bien sec. L'isomère *trans* étant moins actif que l'isomère *cis*, on le retrouve, lors de la distillation, en quantité non négligeable.

Quelques constantes des mélanges d'alkyl-2 dihydro-5,6(4H et 2H)pyrannes sont consignées dans le tableau suivant :





R	Formule	Eb_{760}	d_4^{20}	n_D^{20}	Rdt	% en dérivé dihydro 4H pyranne
C_2H_5	$C_7H_{12}O$	129°-130°	0,891	1,4453	70 %	30
n.C3H7	$C_8H_{14}O$	150°-152°	0,885	1,4472	80 %	30
n.C_4H_9	$C_9H_{16}O$	173°	—	—	65 %	30

b). Par action du tertiobutylate de potassium.

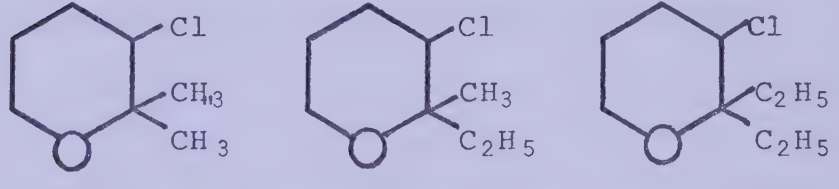
On effectue cette opération dans un autoclave d'acier, en utilisant du tertiobutylate sec. La technique de récupération est la même que précédemment.

On obtient à chaque fois le mélange des isomères de formes vinylique et allylique , sans toutefois réussir à les séparer, même à la colonne à bande tournante ($R = C_2H_5$; $R = n.C_3H_7$). Dans le cas où $R = CH_3$, nous avons pu récupérer l'isomère allylique en traitant le mélange par l'eau acidulée.

II - PREPARATION DES ALCOOLS γ-ETHYLENIQUES δ-RAMIFIES -

La technique est toujours celle décrite par RIOBE

DIALKYL-2,2 CHLORO-3 TETRAHYDROPYRANNES



$Eb^\circ/_{mm}$	$59\text{-}61/_{21}$	$78/_{14}$	$95/_{16}$
n_D^{20}	1,4635	1,4630	1,4675
d_4^{20}	1,067	1,030	1,041

Par coupure à l'aide du sodium, ils conduisent aux alcools γ-éthyléniques gem-dialkylés suivants :

	Eb mm	n_D^{20}	d_4^{20}
$HO-(CH_2)_3-CH=C(CH_3)_2$	$^{85}/_{25}$	1,4503	0,855
$HO-(CH_2)_3-CH=C(CH_3)(C_2H_5)$	$^{90}/_{15}$	1,4550	0,861
$HO-(CH_2)_3-CH=C(C_2H_5)_2$	$^{93}/_{13}$	1,4560	0,852

Les analyses centésimales sont correctes.

C O N C L U S I O N

Au terme de notre étude sur l'hydroxylation et la chlorohydroxylation d'alcools primaires γ-éthyléniques, nous pouvons dégager quelques conclusions, intéressant la stéréochimie des triols, des chlorhydrines, et de leurs produits de cyclisation.

1°) - Nous avons montré que l'hydroxylation des alcools primaires γ-éthyléniques *trans* - soit par l'acide performique, soit par le permanganate de potassium en milieu alcalin - qui devrait être normalement une réaction stéréospécifique, en réalité aboutit bien, par la méthode alcaline, à un triol *thréo* pur, mais par la méthode performique, à un mélange contenant 95 % de triol *érythro*.

2°) - L'addition électrophile de l'acide hypochloreux sur les mêmes alcools γ-éthyléniques *trans*, conduit à deux monochlorhydrines, isomères de position, des triols-1,4,5. La structure *érythro* de ces chlorhydrines a été établie par voie chimique, et le dosage approximatif des isomères a été effectué par les méthodes physiques, spécialement par l'étude des spectres I.R. et de R.M.N.

A la limite, dans le cas d'une liaison en bout de chaîne, ou d'une double liaison gem-disubstituée, il n'y a qu'une seule chlorhydrine à se former.

3°) - La cyclisation en milieu acide des triols -1,4,5 *érythro* et *thréo*, conduit respectivement aux α-alkyl tétrahydrofurylcarbinols *érythro* et *thréo*.

Nous avons constaté de nouveau que ces carbinols tétrahydrofuranniques synthétisés par d'autres voies que celles de la cyclisation, sont des mélanges d'isomères *érythro* et *thréo*.

4°) - La pyrolyse du mélange des monochlorhydrines isomères des triols-1,4,5, provoque, par cyclisation, simultanément, la déshydratation et la déshydrochloration, avec formation prépondérante de dérivés à structure "furannique". En dissociant les deux phénomènes, on remarque que la cyclisation acide donne en égales proportions les deux dérivés chlorés "furannique" et "pyrannique", et que la cyclisation basique conduit à un mélange, en proportions variables, d'α-alkyl tétrahydrofurylcarbinols *érythro* et *thréo*.

Ces constatations s'inscrivent dans le cadre d'une étude plus approfondie, car le résultat de la compétition entre les phénomènes de régression ou d'agrandissement de cycle, qui établissent des liens de parenté entre les hétérocycles oxygénés à 5 ou 6 atomes, dépend, comme on l'a indiqué, de la nature du milieu réactionnel.

5°) - Enfin, en appliquant toutes ces réactions à des alcools γ-éthyléniques δ-ramifiés, préparés à partir d'alkyl-2 dihydro-5,6 4H pyrannes, dont les méthodes d'obtention ont été défrichées, nous avons souligné la complexité des réactions de cyclisation acide et basique, même si, en particulier, les produits de chlo-

rohydroxylation sont plus simples à analyser.

L'apport des techniques de C.P.V. et de R.M.N. devrait permettre une investigation plus poussée pour dénombrer les produits de ces réactions, et établir la structure spatiale des dérivés de cyclisation.

DONNEES TECHNIQUES

CONSTANTES PHYSIQUES -

- Les points d'ébullition et les points de fusion (banc Köfler) sont donnés non corrigés.

- Les indices de réfraction sont mesurés sur un réfractomètre O.P.L.

CHROMATOGRAPHIE en PHASE VAPEUR -

- Les études ont été réalisées sur un appareil AEROGRAPH "Autoprep 705".

METHODES SPECTRALES -

- Les spectres infra-rouges ont été effectués sur les spectrophotomètres PERKIN-ELMER, modèle Infracord 137 et modèle 257.

- Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ont été réalisés sur :

  . Un appareil VARIAN T-60 (Ecole Supérieure d'Agriculture d'Angers : Laboratoire de M. DAVER).

  . Un appareil VARIAN A-60. (PARIS.- Laboratoire Chimie XIV - Professeur MAITTE).

BIBLIOGRAPHIE

(1) . R. PAUL,
Thèse, Paris 1932.

(2) . R. PAUL,
Bull. Soc. chim., 1935, 2, 745..

(3) . R. PAUL et H. NORMANT,
Bull. Soc. chim., 1943, 10, 484.

(4) . O. RIOBE,
Thèse, Paris 1948. *Annales de Chimie*, 1949, 4, p. 593.

(5) . P. DUFAY,
Thèse, 1953.

(6) . G. MARTIN,
Communication personnelle, 1967.

(7) . R. BRANDON, J. DERFER et C. BORD,
J. amer. chem. Soc., 1950, p. 2120.

(8) . L. CROMBIE et SH. HARPER,
J. chem. Soc., 1950, p. 1707-1722.

(9) . D. SWERN, G.N. BILLEN, T.W. FINDLEY et J.T. SCANLAN,
J. amer. chem. Soc., 1945, 67, p. 1786.

(10) . J. WIEMANN et S. GARDAN,
Bull. Soc. chim., 1958, p. 969.

(11) . L. GOUIN, O. RIOBE et R. CHIRON,
Bull. Soc. chim., 1963, p. 2260.

(12) . V. HERAULT,
Thèse, Paris 1963.

(13) . H. VAN RISSEGHEM
Bull. Soc. chim., 1960, p. 1192.

(14) . J.M. O'GORMANN et H.J. LUCAS,
J. amer. chem. Soc., 1950, 72, p. 5489.

(15) . K. MASKENS, DE MINNIKIN et N. POLGAR (voir 17).
J. chem. Soc., 1966 (c), p. 2113.

(16) . B. FREMAUX, M. DAVIDSON, M. HELLIN et F. COUSSEMANT
Bull. Soc. chim., 1967, p. 4243.

(17) . J.P. MAFFRAND, P. MARONI,
Bull. Soc. chim., 1970, p. 1408.

(18) . *"Advances in Organic Chemistry"*
Hydroxylation Methods. Tome 1, p. 103.

(19) . R. PAUL,
Thèse, Paris 1932.

(20) . R. PAUL,
Bull. Soc. chim., 1943, 10, p. 485.

(21) . G. DESCOTES, B. GIROUD-ABEL, J.C. MARTIN,
C. R. Acad. Sci., 1964, 258, p. 6460.

(22) . J. COLONGE, A. GIRANTET,
Bull. Soc. chim., 1962, 29, p. 1002.

(23) . W.W. TSCHELINZEFF,
Bull. Soc. chim., 1937, 4, 819.

(24) . M. DELABY,
Annales de Chimie, 1923, 19, 279.

(25) . R. PAUL,
Bull. Soc.,chim., 1936, 3, p. 1505.

(26) . R. PAUL,
Bull. Soc.,chim., 1940, 7, p. 296.

(27) . BEATLY et STEVENS,
J. amer. chem. Soc., 1949, 71, p. 703.

(28) . GILMAN et CALLOWAY,
J. amer. chem. Soc., 1933, 55, p. 4197.

(29) . D. GAGNAIRE et M. LECLERCQ,
Bull. Soc. chim., 1963, p. 721.

(30) . A. LAÏLY,
Thèse, Lyon 1967.

(31) . A.I.M. KEULEMANS, A. KWANTES, P. ZAAL,
Anal. chim. Acta, 1955, 13, p. 357.

(32) . PAUL R. STORY,
J. org. Chem., 1961, 26, 287.

(33) . Y. GAULT et H. FELKIN,
Bull. Soc. chim., 1960, 27, p. 3142.

(34) . Y. GAULT et H. FELKIN,
Bull. Soc. chim., 1965, p. 742.

(35) . V. DEMARCO, TH. ELZEY, R. BURTON LEWIS et E. WENKERT,
J. amer. chem. Soc., 1970, 92, p. 5734.

(37) . PETERS et FISCHER,
J. amer. chem. Soc., 1930, 52, p. 2079.

(38) . J.P. DECOR,
Thèse, Lyon 1969

(39) . PARISELLE
Ann. Chim., 1911, 24, p. 317.

(40) . R. PAUL,
Ann. Chim., 1932, 18, p. 374.

(41) . P. DUFAY,
Thèse, 1953.

(42) . G. BAKASŞIAN,
Thèse, Lyon 1968.

(43) . J.C. RICHER et C. FREPPEL,
Tetrahedron Letters, 1969, 51, p. 4411.

(44) . Y. YATES et RS. Mc DONALD
J. amer. chem. Soc., 1971, p. 6299.

(45) . H. BODOT, J.A. BRAUN et J. FEDIERE,
Bull. Soc. chim., 1968, p. 3253.

(46) . H. CHARTIER,
Thèse, Clermont-Ferrand 1971.

(47) . F. DIEUZEDE,
Thèse, Montpellier 1960.

(48) . K. KRASSOUSKY,
Bull. Soc. chim., 1903, 30, p. 681.

(49) . DETŒUF ,
Bull. Soc. chim., 1922, 31, p. 102 et 169.

(50) . R. PAUL et S. TCHELITCHEFF,
Bull. Soc. chim., 1948, p. 110.

(51) . J.M. SURZUR et E. TEISSIER,
Bull. Soc. chim., 1970, p. 3060.

(52) . MICHINORI OKI,
Bull. chem. Soc. Jap., 1959, 32, p. 567.

(53) . C. PREVOST, *Mécanismes de Réaction*
Traité de Chimie organique générale. DUNOD, p. 278.

(54) . W.H. PERKIN,
J. chem. Soc., 1887, 51, p. 702.

(55) . A. LIPP,
Lieb. Annalen, 1896, 187, p. 289.

(56) . R. PAUL,
Bull. Soc. chim., 1933, 53, p. 1489.

(57) . J. COLONGE et A. GIRANTET,
Bull. Soc. chim., 1962, 29, p. 1166.

(58) . R. PAUL,
Bull. Soc. chim., 1938, 5, p. 919.

(59) . R. PAUL,
Bull. Soc. chim., 1936, 3, p. 1506.

(60) . G. DESCOTES et A. LAÏLY,
Bull. Soc. chim., 1967, p. 2989.

(61) . J.C. MONTAIGNE,
Thèse, Lille 1954, *Ann. chim.* 1954, 9, p. 310.

(62) . V.P. GOL'MOV,
Chem. Abstr., 1951, 45, p. 2410.

(63) . O. RIOBE,
Bull. Soc. chim., 1960, p. 1301.

(64) . A. LIPP,
Chem. Ber., 1889, 22, p. 1196.

(65) . C.L. WILSON et D.M. ATEN,
J. amer. chem. Soc., 1959, 81, p. 2437.

(66) . R. PAUL,
Bull. Soc., chim., 1950, p. 668.

(67) . ALBERTSON,
J. amer. chem. Soc., 1950, 72, p. 2594.

(68) . E.W. YOHO et R. LEVINE,
J. amer. chem. Soc., 1952, 74, p. 5597.

(69) . H. FINCKE, H. BOHR et S. STAEGER,
I.C.I. London, Deutsches Patentamt, 1972.

(70) . R. PAUL, M. FLUCHAIRE et G. COLLARDEAU (voir 66).
Bull. Soc. chim., 1950, p. 668.

(70'). G. LABRIT,
Thèse, Lyon 1968.

(71) . D. GAGNAIRE et E. PAYO-SUBIZA,
Bull. Soc. chim., 1963, p. 2623.

(72) . SMITH, NORTON et BALLARD,
J. amer. chem. Soc., 1951, p. 5267.

(73) . J. COUSSEAU et M. LAMANT,
Bull. Soc. chim., 1967, p. 4703.